



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105579032 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201480052299. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 08. 06

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/4045(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/863, 325 2013. 08. 07 US

61/913, 066 2013. 12. 06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 03. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/049940 2014. 08. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/021153 EN 2015. 02. 12

(71) 申请人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 K·耶勒斯瓦拉姆 B·帕里克

D·P·莫迪 T·谢思

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

权利要求书4页 说明书41页 附图8页

(54) 发明名称

JAK1 抑制剂的持续释放剂型

(57) 摘要

本发明涉及包含 {1-[1-[3- 氟 -2-(三氟甲基) 异烟碱酰基] 哌啶 -4- 基]-3-[4-(7H- 吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶 -4- 基)-1H- 吡唑 -1- 基] 氮杂环丁烷 -3- 基} 乙腈或其药学上可接受的盐的持续释放剂型以及与其相关的剂量和方法。

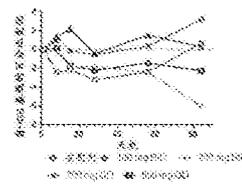


图 4(a)



图 4(b)

1. 一种治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法,其包括向所述患者经口施用每日一次剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐,其中所述剂量包括一种或多种持续释放剂型,所述持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法包括按以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者施用所述一种或多种持续释放剂型。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型是六个以游离碱计约100mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型是三个以游离碱计约200mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型是两个以游离碱计约300mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型是一个以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述自身免疫疾病是皮肤病症、多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、幼年型关节炎、I型糖尿病、狼疮、炎性肠病、克罗恩氏病、重症肌无力、免疫球蛋白肾病、心肌炎、自身免疫性甲状腺病症、特应性皮炎、银屑病、皮肤敏化、皮肤刺激、皮疹、接触性皮炎或过敏性接触性致敏。

8. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述自身免疫疾病是类风湿性关节炎。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述患者的ACR70评分大于约40%。

10. 根据权利要求8所述的方法,其中所述患者的ACR70评分大于约50%。

11. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述自身免疫疾病是银屑病。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中PASI 50评分大于约70%。

13. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、卡波济氏肉瘤、卡斯尔曼氏病、胰腺癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)、伴有骨髓纤维变性的髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维变性(PMF)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性髓单核细胞白血病(CMML)、嗜酸细胞增多综合征(HES)、特发性骨髓纤维变性(IMF)或系统性肥大细胞病(SMCD)。

14. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述骨髓增殖性病是原发性骨髓

纤维变性(PMF)。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述方法使得所述患者的总症状评分(TSS)与基线相比有所降低。

16. 根据权利要求14所述的方法,其中所述方法使得贫血减轻。

17. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述骨质再吸收疾病是骨质疏松症、骨关节炎、与激素失衡相关的骨质再吸收、与激素疗法相关的骨质再吸收、与自身免疫疾病相关的骨质再吸收或与癌症相关的骨质再吸收。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约0.5小时至约3小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

19. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供至少0.5小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约5至约50的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

21. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约9至约40的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

22. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约15至约30的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法,其中向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约1小时至约20小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰期($t_{1/2}$)。

24. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法,其中向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约1小时至约9小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

25. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法,其中向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供至少1.5小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约10至约70的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

27. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约15至约50的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

28. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约25至约45的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的方法,其中向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约1小时至约7小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰期($t_{1/2}$)。

30. 根据权利要求1至28中任一项所述的方法,其中向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约2小时至约5小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰期($t_{1/2}$)。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型各自为片剂。

32. 根据权利要求1至31中任一项所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型是通过包括湿法造粒的工艺制备。

33. 根据权利要求1至32中任一项所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型各自包含一种或多种羟丙甲纤维素。

34. 根据权利要求1至32中任一项所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型各自包含一种或多种独立地选自羟丙甲纤维素和微晶纤维素的赋形剂。

35. 根据权利要求1至34中任一项所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型各自包含一种或多种独立地选自羟丙甲纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁、乳糖和乳糖单水合物的赋形剂。

36. 根据权利要求1至32中任一项所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型各自包含第一羟丙甲纤维素和第二羟丙甲纤维素,所述第一羟丙甲纤维素的特征在于在2%于水中的浓度下具有约80cP至约120cP的表观粘度,所述第二羟丙甲纤维素的特征在于在2%于水中的浓度下具有约3000cP至约5600cP的表观粘度。

37. 根据权利要求1至32中任一项所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型各自包含约10重量%至约15重量%的一种或多种羟丙甲纤维素。

38. 根据权利要求1至32和37中任一项所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型各自包含约16重量%至约22重量%的微晶纤维素。

39. 根据权利要求1至32和37至38中任一项所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型各自包含约45重量%至约55重量%的乳糖单水合物。

40. 根据权利要求1至17和37至39中任一项所述的方法,其中所述一种或多种持续释放剂型各自包含约0.3重量%至约0.7重量%的硬脂酸镁。

41. 根据权利要求1至40中任一项所述的方法,其中所述盐是{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐。

42. 一种或多种持续释放剂型,其一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

43. 一种剂量,其包括一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

44. 一种或多种持续释放剂型,其各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐;其中所述一种或多种持续释放剂型一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

45. 一种剂量,其包括一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐;其中所述剂量向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

JAK1抑制剂的持续释放剂型

[0001] 本申请要求2013年8月7日提交的美国临时申请第61/863,325号和2013年12月6日提交的美国临时申请第61/913,066号的优先权,所述临时申请各自以引用方式整体并入本文中。

技术领域

[0002] 本申请涉及包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的持续释放剂型以及与其相关的剂量和方法。

[0003] 发明背景

[0004] 蛋白激酶(PK)调控多种生物学过程,尤其包括细胞生长、存活、分化、器官形成、形态发生、新血管形成、组织修复和再生。蛋白激酶还在以人为宿主的疾病(包括癌症)中发挥专门的作用。细胞因子(低分子量多肽或糖蛋白)调控宿主对败血症的炎性反应所牵涉的许多路径。细胞因子影响细胞分化、增殖和活化,且能调节促炎反应与抗炎反应两者而使宿主适当地对病原体做出反应。众多种细胞因子的信号传导牵涉Janus激酶家族(JAK)的蛋白酪氨酸激酶以及转录的信号转导物与活化物(STAT)。存在四种已知的哺乳动物JAK: JAK1 (Janus激酶-1)、JAK2、JAK3(也称为白细胞Janus激酶;JAKL;和L-JAK)和TYK2(蛋白酪氨酸激酶2)。

[0005] 细胞因子刺激的免疫和炎性反应促成疾病的发病机制:诸如重症联合免疫缺陷(SCID)的病理起因于免疫系统受到抑制,而活性过度或不适当的免疫/炎性反应促成自身免疫疾病(例如,哮喘、全身性红斑狼疮、甲状腺炎、心肌炎)以及诸如硬皮病和骨关节炎等疾病的病理(Ortmann, R.A., T.Cheng等人(2000) *Arthritis Res* 2(1):16-32)。

[0006] JAK的表达缺陷与许多疾病状态相关。例如, *Jak1*^{-/-}小鼠出生时矮小,无法接受哺乳且死于围产期(Rodig, S.J., M.A.Meraz等人(1998) *Cell* 93(3):373-83)。*Jak2*^{-/-}小鼠胚胎是贫血的且因缺乏定型的红细胞生成而在交配后第12.5天左右死亡。

[0007] 认为JAK/STAT路径且具体来说全部四种JAK在哮喘反应、慢性阻塞性肺病、支气管炎和其它相关下呼吸道炎性疾病的发病机制中起作用。经由JAK进行信号传导的多种细胞因子与上呼吸道炎性疾病/病状有关,诸如影响鼻和鼻窦的那些(例如,鼻炎和鼻窦炎),不论是否为典型过敏反应。JAK/STAT路径还牵涉眼睛炎性疾病/病状和慢性过敏反应。

[0008] 在癌症中可能因细胞因子刺激(例如IL-6或GM-CSF)或因JAK信号传导的内源性抑制因子诸如SOCS(细胞因子信号传导的抑制因子)或PIAS(活化STAT的蛋白抑制物)减少而发生JAK/STAT的活化(Boudny, V.和Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002)。STAT信号传导以及JAK的其它下游路径(例如, Akt)的活化与许多癌症类型的不良预后有关(Bowman, T.等人, *Oncogene* 19:2474-2488, 2000)。经由JAK/STAT传导信号的循环细胞因子的水平升高在恶病质和/或慢性疲劳中起病因作用。因此, JAK抑制可由于扩展到潜在抗肿瘤活性之外的原因而有益于癌症患者。

[0009] JAK2酪氨酸激酶可有益于患有骨髓增殖性病征(例如,真性红细胞增多症(PV)、特

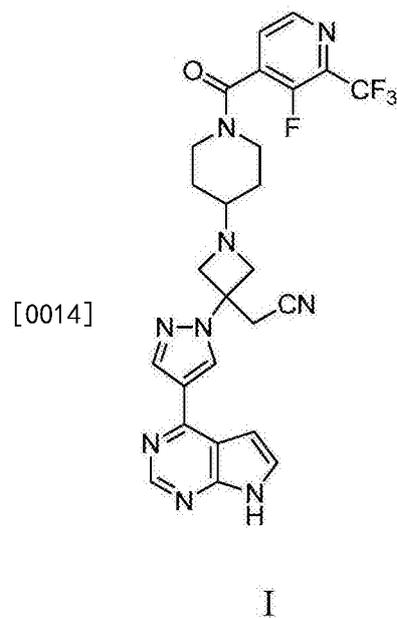
发性血小板增多症(ET)、伴有骨髓纤维变性的髓样化生(MMM))的患者(Levin等人,Cancer Cell,第7卷,2005:387-397)。抑制JAK2V617F激酶可减少造血细胞的增殖,表明在患有PV、ET和MMM的患者中JAK2为药理抑制的潜在靶标。

[0010] 抑制JAK可有益于患有皮肤免疫病症(诸如银屑病)和皮肤敏化的患者。认为除各种趋化因子和生长因子以外,银屑病的持续还取决于多种炎性细胞因子(JCI,113:1664-1675),许多炎性细胞因子经由JAK进行信号传导(Adv Pharmacol.2000;47:113-74)。

[0011] 由于抑制JAK的化合物在靶向免疫和发炎路径的加强或遏制(诸如用于器官移植的免疫抑制剂)以及自身免疫疾病、涉及活性过度炎性反应的疾病(例如,湿疹)、过敏、癌症(例如,前列腺癌、白血病、多发性骨髓瘤)和由其它治疗剂引起的某些免疫反应(例如,皮疹或接触性皮炎或腹泻)的治疗中的有效性,故需要用于施用JAK激酶的改进的制剂。本文所描述的剂型以及上述剂量和方法针对此需要和其它目标。

[0012] 发明概述

[0013] JAK抑制剂描述于2011年3月9日提交的美国序列号13/043,986(US 2011/0224190)(其以引用方式整体并入本文中)中,包括{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈,其在下文中绘示为式I。



[0015] 本申请尤其提供持续释放剂型,其包含以游离碱计约25mg至约600mg(例如,25mg、100mg、200mg、300mg或600mg)的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0016] 本发明还提供一种或多种持续释放剂型,所述持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐;其中所述一种或多种持续释放剂型一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0017] 本发明还提供一种剂量,其包括一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐;其中所述剂量向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0018] 本申请还提供如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,其一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0019] 本申请还提供一种剂量,其包括如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0020] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法,其包括向所述患者经口施用如本文所描述的一种或多种持续释放剂型。

[0021] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法,其包括向所述患者经口施用每日一次剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐,其中所述剂量包括一种或多种持续释放剂型,所述持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0022] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法,其包括向所述患者经口施用如本文所描述的一种或多种持续释放剂型。

[0023] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法,其中所述方法包括按以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者经口施用所述一种或多种持续释放剂型。

[0024] 附图简述

[0025] 图1A-C绘示了接受单个剂量为300mg IR胶囊(1A:第1-4组,禁食)、SR1、SR2、SR3和SR4片剂(2B:第1-4组,禁食;和2C:第1-4组,进食高脂肪餐)的健康受试者体内式I化合物的血浆浓度(平均值±SE)。

[0026] 图2A-B绘示了单个剂量为300mg SR3的PK曲线(平均值±SE)(2A:第3组,SR3,禁食相对于高脂肪餐;和2B:第5组,SR3,禁食相对于中等脂肪餐)。

[0027] 图3绘示了25mg与100mg SR3片剂之间的PK曲线(平均值±SE)的比较(治疗A相对

于C)和高脂肪餐对25mg SR3片剂的食物效应(治疗B相对于A)。

[0028] 图4绘示了关于持续释放片剂相对于安慰剂的数种给药方案的血红素自基线的百分比变化。

[0029] 图5(a)绘示了剂量组(100mg BID、200mg BID和600mg QD)在第12周总症状评分(TSS)减少 $\geq 50\%$ 的患者的百分比。

[0030] 图5(b)绘示了剂量组(100mg BID、200mg BID和600mg QD)在第12周总症状评分(TSS)自基线的百分比变化。

[0031] 图6(a)绘示了剂量组(100mg BID、200mg BID和600mg QD)随时间的平均血红素水平。

[0032] 图6(b)绘示了48周时剂量组(100mg BID、200mg BID和600mg QD)随时间的平均血红素水平(g/dL)。

[0033] 图6(c)绘示了与给予安慰剂或鲁索利替尼(ruxolitinib)的个体相比48周时剂量组随时间的平均血红素水平(g/dL)(按三个剂量组的平均值)。

[0034] 发明详述

[0035] 本申请提供包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的持续释放剂型。在一些实施方案中,本申请提供一种持续释放剂型,其包含以游离碱计约25mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0036] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含以游离碱计约300mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0037] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含以游离碱计约200mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0038] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含以游离碱计约100mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0039] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含以游离碱计约300mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐。

[0040] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含以游离碱计约200mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐。

[0041] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含以游离碱计约100mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈己二酸盐。

[0042] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约100nM至约1000nM的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-

3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})。如在此背景下所使用,经口施用意谓向个体施用单个剂量(在此情形下, $3 \times 100\text{mg}$)并且由随时间的血浆浓度测量结果计算PK参数。在此背景下,PK参数(在此情形下, C_{max})用于表征单个持续释放剂型(即,权利要求是针对单个剂型,而非三个剂型)。

[0043] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约400nM至约700nM的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})。

[0044] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约0.5小时至约3小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

[0045] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供至少0.5小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

[0046] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约5至约50的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0047] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约9至约40的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0048] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约15至约30的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0049] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约5小时至约15小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰期($t_{1/2}$)。

[0050] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约7小时至约12小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰期($t_{1/2}$)。

[0051] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约1小时至约20小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰

期($t_{1/2}$)。

[0052] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约1000nM*h至约4000nM*h的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均生物利用度(AUC_{0-∞})。

[0053] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向禁食个体经口施用三个所述剂型以提供约1500nM*h至约3100nM*h的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均生物利用度(AUC_{0-∞})。

[0054] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供约200nM至约2000nM的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})。

[0055] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供约500nM至约1500nM的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})。

[0056] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供约1小时至约9小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

[0057] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供至少1.5小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

[0058] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供约10至约70的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0059] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供约15至约50的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0060] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供约25至约45的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0061] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供约1小时至约7小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌

啉-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰期($t_{1/2}$)。

[0062] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供约2小时至约5小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰期($t_{1/2}$)。

[0063] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供约2000nM*h至约5000nM*h的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均生物利用度($AUC_{0-\infty}$)。

[0064] 在包含约100mg的持续释放剂型的一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用三个所述剂型以提供约3000nM*h至约4000nM*h的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均生物利用度($AUC_{0-\infty}$)。

[0065] 在一些实施方案中,持续释放剂型相对于立即释放剂型的 C_{max} 几何平均比率百分比为约15%至约30%,其中一种或多种立即释放剂型和一种或多种持续释放剂型是作为单个剂量独立地经口施用给禁食个体,其中施用相同大小剂量的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或药学上可接受的盐。

[0066] 在一些实施方案中,持续释放剂型相对于立即释放剂型的 C_{max} 几何平均比率百分比为约15%至约30%,其中一种或多种立即释放剂型和一种或多种持续释放剂型是作为单个剂量独立地经口施用给禁食个体,其中施用相同大小剂量的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或药学上可接受的盐。

[0067] 在一些实施方案中,持续释放剂型相对于立即释放剂型的 $AUC_{0-\infty}$ 几何平均比率百分比为约40%至约55%,其中一种或多种立即释放剂型和一种或多种持续释放剂型是作为单个剂量独立地经口施用给禁食个体,其中施用相同大小剂量的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或药学上可接受的盐。

[0068] 在一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用的持续释放剂型相对于向禁食个体经口施用的持续释放剂型的 C_{max} 几何平均比率百分比为约150%至约250%。

[0069] 在一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用的持续释放剂型相对于向禁食个体经口施用的持续释放剂型的 $AUC_{0-\infty}$ 几何平均比率百分比为约125%至约170%。

[0070] 在一些实施方案中,本发明的持续释放剂型可包括持续释放基质形成剂。持续释放基质形成剂的实例包括纤维素醚诸如羟丙甲基纤维素(HPMC、羟丙甲纤维素)(其是一种高粘度聚合物)、以及甲基纤维素。羟丙甲基纤维素的实例包括Methocel™K15M、Methocel™K4M、Methocel™K100LV、Methocel™E3、Methocel™E5、Methocel™E6、Methocel™E15、Methocel™E50、Methocel™E10M、Methocel™E4M和Methocel™E10M。在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含一种或多种羟丙甲纤维素。在一些实施方案中,所述持

续释放剂型包含第一羟丙甲纤维素和第二羟丙甲纤维素,第一羟丙甲纤维素的特征在于在2%于水中的浓度下具有约80cP至约120cP的表观粘度,第二羟丙甲纤维素的特征在于在2%于水中的浓度下具有约3000cP至约5600cP的表观粘度。在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含约8重量%至约20重量%的一种或多种羟丙甲纤维素。在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含约10重量%至约15重量%的一种或多种羟丙甲纤维素。

[0071] 在一些实施方案中,本发明的持续释放剂型还可包括一种或多种填充剂、助流剂、崩解剂、粘合剂或润滑剂作为非活性成分。在一些实施方案中,填充剂包含微晶纤维素、乳糖单水合物或这两者。在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含约16重量%至约22重量%的微晶纤维素。在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含约45重量%至约55重量%的乳糖单水合物。

[0072] 在一些实施方案中,润滑剂可以以0至约5重量%的量存于本发明的剂型中。润滑剂的非限制性实例包括硬脂酸镁、硬脂酸(硬脂)、氢化油、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠和山嵛酸甘油酯。在一些实施方案中,所述制剂包括硬脂酸镁、硬脂酸或这两者。在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含约0.3重量%至约0.7重量%的硬脂酸镁。

[0073] 在一些实施方案中,在所述剂型中可存在助流剂。在一些实施方案中,助流剂可以以0至约5重量%的量存于本发明的剂型中。助流剂的非限制性实例包括滑石、胶态二氧化硅和玉米淀粉。在一些实施方案中,助流剂是胶态二氧化硅。

[0074] 在一些实施方案中,薄膜包衣剂可以以0至约5重量%的量存在。薄膜包衣剂的非限制性说明性实例包括在数种市售完全包衣系统中获得的含二氧化钛、滑石和任选地着色剂的基于羟丙甲纤维素或聚乙烯醇碱的包衣。

[0075] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含预糊化淀粉。

[0076] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型是片剂。

[0077] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型是通过包括湿法造粒的工艺制备。

[0078] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含一种或多种独立地选自羟丙甲纤维素和微晶纤维素的赋形剂。

[0079] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含一种或多种独立地选自羟丙甲纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁、乳糖和乳糖单水合物的赋形剂。

[0080] 在一些实施方案中,所述持续释放剂型包含一种或多种独立地选自羟丙甲纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁、乳糖、乳糖单水合物和预糊化淀粉的赋形剂。

[0081] 本发明还提供一种或多种持续释放剂型,所述持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐;其中所述一种或多种持续释放剂型一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0082] 本发明还提供一种剂量,其包括一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐;其中所述剂量向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-

2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0083] 本申请还提供如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,其一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0084] 本申请还提供如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,其一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约500mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0085] 本申请还提供如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,其一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约400mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0086] 在一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是六个以游离碱计约100mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是三个以游离碱计约200mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是两个以游离碱计约300mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是一个以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。

[0087] 本申请还提供一种剂量,其包括如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0088] 本申请还提供一种剂量,其包括如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约500mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0089] 本申请还提供一种剂量,其包括如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约400mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0090] 在一些实施方案中,所述剂量包括六个以游离碱计约100mg的{1-{1-[3-氟-2-(三

氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所述剂量包括三个以游离碱计约200mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所述剂量包括两个以游离碱计约300mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所述剂量包括一个以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。

[0091] 本申请还提供一种药盒,所述药盒包括如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述药盒还包括按以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量施用所述一种或多种持续释放剂型的说明书。

[0092] 本申请还提供一种药盒,其包括如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述药盒还包括按以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量施用所述一种或多种持续释放剂型的说明书。

[0093] 本申请还提供一种药盒,其包括如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约500mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述药盒还包括按以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量施用所述一种或多种持续释放剂型的说明书。

[0094] 本申请还提供一种药盒,其包括如本文所描述的一种或多种持续释放剂型,所述一种或多种持续释放剂型一起向患者提供每日一次口服剂量为以游离碱计约400mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述药盒还包括按以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量施用所述一种或多种持续释放剂型的说明书。

[0095] 在一些实施方案中,所述药盒包括六个以游离碱计约100mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所述药盒包括三个以游离碱计约200mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所述药盒包括两个以游离碱计约300mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所述药盒包括一个以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。

[0096] 如本文所用,“持续释放”是如本领域通常理解而使用且是指经设计以在经口施用之后使活性成分缓慢释放至患者体内的制剂。

[0097] 如本文所用,“剂量”是指经口施用给个体或患者的式I化合物的总量。所述剂量可呈单个剂型或多个剂型(例如,600mg剂量可为一个600mg剂型、两个300mg剂型、三个200mg剂型、六个100mg剂型等)。因此,一个剂量可指患者几乎同时服用的多个药丸。

[0098] 如本文所用,“禁食个体”意指在施用所述剂量之前已禁食至少10小时的个体。

[0099] 如本文所用,除非另外指明,否则“平均”在冠于药代动力学值(例如平均 C_{max})前面时表示取自患者群体的药代动力学值的算术平均值。

[0100] 如本文所用,“ C_{max} ”意指所观察到的最大血浆浓度。

[0101] 如本文所用,“ C_{12h} ”是指从施用起12小时测量的血浆浓度。

[0102] 如本文所用,“ T_{max} ”是指观察到最大血浆浓度的时间。

[0103] 如本文所用,“ $T_{1/2}$ ”是指血浆浓度为所观察到的最大值的一半的时间。

[0104] 如本文所用,“AUC”是指血浆浓度-时间曲线下面积,其是总生物利用度的量度。

[0105] 如本文所用,“ $AUC_{0-\infty}$ ”是指外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积。

[0106] 如本文所用,“ AUC_{0-t} ”是指从时间0到具有可定量血浆浓度的最后时间点(通常约12-36小时)的血浆浓度-时间曲线下面积。

[0107] 如本文所用,“ $AUC_{0-\tau}$ ”是指从时间0到下一次给药时间的血浆浓度-时间曲线下面积。

[0108] 如本文所用,“Cl/F”是指口服清除率。

[0109] 本发明还包括本文所描述的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中通过将现有酸或碱部分转化成其盐形式来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于诸如胺的碱性残基的无机酸盐或有机酸盐;诸如羧酸的酸性残基的碱金属盐或有机盐;和类似物。本发明的药学上可接受的盐包括例如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的无毒盐。本发明药学上可接受的盐可通过惯用化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般来讲,此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在这两者的混合物中反应来制备;通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)较佳。适合盐的清单参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第17

版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第1418页和 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977), 所述参考文章各自以引用方式整体并入本文中。在一些实施方案中, 本文所描述的化合物包括N-氧化物形式。

[0110] 方法

[0111] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法, 其包括向所述患者经口施用如本文所描述的一种或多种持续释放剂型。

[0112] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法, 其包括向所述患者经口施用每日一次剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐, 其中所述剂量包括一种或多种持续释放剂型, 所述持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法, 其包括向所述患者经口施用如本文所描述的一种或多种持续释放剂型。

[0113] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法, 其中所述方法包括按以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者经口施用所述一种或多种持续释放剂型。

[0114] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法, 其中所述方法包括按以游离碱计约500mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者经口施用所述一种或多种持续释放剂型。

[0115] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法, 其中所述方法包括按以游离碱计约400mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者经口施用所述一种或多种持续释放剂型。

[0116] 在前三个段落中的方法的一些实施方案中, 所提供的一种或多种持续释放剂型是六个以游离碱计约100mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在前三个段落中的方法的一些实施方案中, 所提供的一种或多种持续释放剂型是三个以游离碱计约200mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在前三个段落中的方法的一些实施方案中, 所提供的一种或多种持续释放剂型是两个以游离碱计约300mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-

3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在前三个段落中的方法的一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是一个以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。

[0117] 在一些实施方案中,向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约0.5小时至约3小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

[0118] 在一些实施方案中,向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供至少0.5小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

[0119] 在一些实施方案中,向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约5至约50的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0120] 在一些实施方案中,向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约9至约40的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0121] 在一些实施方案中,向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约15至约30的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0122] 在一些实施方案中,向禁食个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约1小时至约20小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰期($t_{1/2}$)。

[0123] 在一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约1小时至约9小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

[0124] 在一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供至少1.5小时的达到{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的峰值血浆浓度的平均时间(T_{max})。

[0125] 在一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约10至约70的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与

平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0126] 在一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约15至约50的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0127] 在一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约25至约45的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均峰值血浆浓度(C_{max})与平均12小时血浆浓度(C_{12h})的比率。

[0128] 在一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约1小时至约7小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰期($t_{1/2}$)。

[0129] 在一些实施方案中,向高脂肪餐后的个体经口施用一种或多种持续释放剂型以提供约2小时至约5小时的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈的平均半衰期($t_{1/2}$)。

[0130] 在一些实施方案中,所述一种或多种持续释放剂型各自为片剂。在一些实施方案中,所述一种或多种持续释放剂型是通过包括湿法造粒的工艺制备。

[0131] 在一些实施方案中,所述一种或多种持续释放剂型各自包含一种或多种羟丙甲纤维素。在一些实施方案中,所述一种或多种持续释放剂型各自包含一种或多种独立地选自羟丙甲纤维素和微晶纤维素的赋形剂。在一些实施方案中,所述一种或多种持续释放剂型各自包含一种或多种独立地选自羟丙甲纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁、乳糖和乳糖单水合物的赋形剂。在一些实施方案中,所述一种或多种持续释放剂型各自包含第一羟丙甲纤维素和第二羟丙甲纤维素,第一羟丙甲纤维素的特征在于在2%于水中的浓度下具有约80cP至约120cP的表观粘度,第二羟丙甲纤维素的特征在于在2%于水中的浓度下具有约3000cP至约5600cP的表观粘度。

[0132] 在一些实施方案中,所述一种或多种持续释放剂型各自包含约10重量%至约15重量%的一种或多种羟丙甲纤维素。在一些实施方案中,所述一种或多种持续释放剂型各自包含约16重量%至约22重量%的微晶纤维素。在一些实施方案中,所述一种或多种持续释放剂型各自包含约45重量%至约55重量%的乳糖单水合物。在一些实施方案中,所述一种或多种持续释放剂型各自包含约0.3重量%至约0.7重量%的硬脂酸镁。

[0133] 在一些实施方案中,本申请提供治疗患者的骨髓纤维变性的方法,其包括向所述患者经口施用每日一次剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐,其中所述剂量包括一种或多种持续释放剂型,所述持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐;其中所述方法使得所述患者的总症状评分(TSS)与基线相比有所降低。在一些实施方案中,本申请提供治疗患者的骨髓纤维变性的方法,其包括按以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-

吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者经口施用所述一种或多种持续释放剂型;其中所述方法使得所述患者的总症状评分(TSS)与基线相比有所降低。

[0134] 在一些实施方案中,本申请提供治疗患者的骨髓纤维变性的方法,其包括按以游离碱计约500mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者经口施用所述一种或多种持续释放剂型;其中所述方法使得所述患者的总症状评分(TSS)与基线相比有所降低。

[0135] 在一些实施方案中,本申请提供治疗患者的骨髓纤维变性的方法,其包括按以游离碱计约400mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者经口施用所述一种或多种持续释放剂型;其中所述方法使得所述患者的总症状评分(TSS)与基线相比有所降低。

[0136] 在前三个段落中的方法的一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是六个以游离碱计约100mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在前三个段落中的方法的一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是三个以游离碱计约200mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在前三个段落中的方法的一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是两个以游离碱计约300mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在前三个段落中的方法的一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是一个以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。

[0137] 在一些实施方案中,“总症状评分(TSS)”是指相较于基线(基线是治疗前患者的基线TSS)的得自改进的骨髓纤维变性症状评估表(MFSAF)(例如,v3.0)电子日记的TSS。在一些实施方案中,骨髓纤维变性是原发性骨髓纤维变性(PMF)、真性红细胞增多症后MF或特发性血小板增多症后MF。

[0138] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法,其包括向所述患者经口施用每日一次剂量为以游离碱计约400mg至约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐,其中所述剂量包括一种或多种持续释放剂型,所述持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐;其中所述方法使得贫血减轻。

[0139] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾

病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法,其中所述方法包括按以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者经口施用所述一种或多种持续释放剂型;其中所述方法使得贫血减轻。

[0140] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法,其中所述方法包括按以游离碱计约500mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者经口施用所述一种或多种持续释放剂型;其中所述方法使得贫血减轻。

[0141] 本申请还提供治疗有需要的患者的自身免疫疾病、癌症、骨髓增殖性病症、炎性疾病、骨质再吸收疾病或器官移植排斥的方法,其中所述方法包括按以游离碱计约400mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的每日一次剂量向所述患者经口施用所述一种或多种持续释放剂型;其中所述方法使得贫血减轻。在一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是六个以游离碱计约100mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是三个以游离碱计约200mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是两个以游离碱计约300mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。在一些实施方案中,所提供的一种或多种持续释放剂型是一个以游离碱计约600mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的剂型。

[0142] 贫血减轻是相对于经历每日两次剂量为以游离碱计200mg的{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐的患者而言,其中所述剂量包括一种或多种持续释放剂型,所述持续释放剂型各自包含{1-{1-[3-氟-2-(三氟甲基)异烟碱酰基]哌啶-4-基}-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]氮杂环丁烷-3-基}乙腈或其药学上可接受的盐。

[0143] 式I化合物为JAK抑制剂。JAK1选择性抑制剂是相较于其它Janus激酶优先抑制JAK1活性的化合物。JAK1在调控异常时会产生或促成疾病状态的多种细胞因子和生长因子信号传导路径中起关键作用。例如,在类风湿性关节炎(已显示具有有害效应的一种疾病)中IL-6水平升高(Fonesca, J.E. 等人, *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009)。因IL-6至少部分经由JAK1进行信号传导,故经由JAK1抑制直接或间接拮抗IL-6预期会提供临床益处(Guschin, D., N. 等人, *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J.S. 等人, *Lancet* 371:987, 2008)。此外,在一些癌症中, JAK1发生突变,从而导致不希望的构成性肿瘤细胞的生长和存活(Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:9414-8, 2009; Flex E. 等人, *J Exp*

Med. 205:751-8, 2008)。在其它自身免疫疾病和癌症中,活化JAK1的炎性细胞因子的全身水平升高还可能促成疾病和/或相关症状。因此,患有所述疾病的患者可受益于JAK1抑制。JAK1的选择性抑制剂可为有效的,同时避免对其它JAK激酶不必要的和潜在不希望的抑制作用。

[0144] JAK1的选择性抑制剂(相对于其它JAK激酶而言)相较于较小选择性抑制剂可具有多个治疗优点。至于对JAK2的选择性,多种重要的细胞因子和生长因子经由JAK2进行信号传导,包括例如红细胞生成素(Epo)和血小板生成素(Tpo)(Parganas E等人,Cell.93:385-95,1998)。Epo是红细胞产生的关键生长因子;因此Epo依赖性信号传导缺乏会导致红细胞数量降低和贫血(Kaushansky K,NEJM354:2034-45,2006)。Tpo(JAK2-依赖性生长因子的另一实例)在控制巨核细胞(产生血小板的细胞)的增殖和成熟中起关键作用(Kaushansky K,NEJM 354:2034-45,2006)。因此,Tpo信号传导减少将减少巨核细胞数量(巨核细胞减少症)并降低循环血小板计数(血小板减少症)。此会导致不希望和/或不可控的出血。对其它JAK(诸如JAK3和Tyk2)的抑制减少也可能是希望的,因为已证实缺少这些激酶的功能形式的人患有多种疾病,诸如严重合并性免疫缺失病或高免疫球蛋白E综合征(Minegishi,Y等人,Immunity 25:745-55,2006;Macchi P等人,Nature.377:65-8,1995)。因此,就减少免疫抑制、贫血和血小板减少症相关副作用而言,对其它JAK具有的低亲和力的JAK1抑制剂相较于较小选择性抑制剂将具有明显的优点。

[0145] 本发明的另一方面涉及治疗个体(例如,患者)JAK相关疾病或病症的方法,其通过向需要此种治疗的个体施用本发明的持续释放剂型来实现。JAK相关疾病可包括与JAK的表达或活性(包括过表达和/或异常活性水平)直接或间接相关的任何疾病、病症或病状。JAK相关疾病还可包括能通过调节JAK活性来预防、改善或治愈的任何疾病、病症或病状。

[0146] JAK相关疾病的实例包括牵涉免疫系统的疾病,包括例如器官移植排斥(例如,同种异体移植物排斥和移植物抗宿主病)。

[0147] JAK相关疾病的其它实例包括自身免疫疾病,诸如多发性硬化、类风湿性关节炎、幼年型关节炎、银屑病性关节炎、I型糖尿病、狼疮、银屑病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病(Crohn's disease)、重症肌无力、免疫球蛋白肾病、心肌炎、自身免疫性甲状腺病症、慢性阻塞性肺病(COPD)等。在一些实施方案中,自身免疫疾病是自身免疫性大疱性皮肤病症,诸如寻常型天疱疮(PV)或大疱性类天疱疮(BP)。

[0148] JAK相关疾病的其它实例包括过敏病状,诸如哮喘、食物过敏、湿疹性皮炎、接触性皮炎、特应性皮炎(特应性湿疹)和鼻炎。JAK相关疾病的其它实例包括病毒性疾病,诸如爱泼斯坦-巴尔氏病毒(Epstein Barr Virus,EBV)、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘带状疱疹病毒(VZV)和人乳突病毒(HPV)。

[0149] JAK相关疾病的其它实例包括与软骨转换相关的疾病,例如,痛风性关节炎、败血性或感染性关节炎、反应性关节炎、反射性交感神经失养症、痛性失养症、蒂策综合征(Tietze syndrome)、肋骨关节症(costal athropathy)、地方性变形性骨关节炎、Mseleni病、Handigodu病、肌纤维痛导致的退化、全身性红斑狼疮、硬皮病或僵直性脊椎炎。

[0150] JAK相关疾病的其它实例包括先天性软骨畸形,包括遗传性软骨溶解、软骨发育不全和假性软骨发育不全(例如,小耳症、无耳症(enotia)和干骺端软骨发育不全)。

[0151] JAK相关疾病或病状的其它实例包括皮肤病症,诸如银屑病(例如,寻常型银屑

病)、特应性皮炎、皮疹、皮肤刺激、皮肤敏化(例如,接触性皮炎或过敏性接触性皮炎)。例如,某些物质(包括一些药品)在局部施用时会引起皮肤敏化。在一些实施方案中,将至少一种本发明的JAK抑制剂与引起不希望的敏感化的药剂一起共同施用或相继施用可有助于治疗此类不希望的敏感化或皮炎。在一些实施方案中,通过局部施用至少一种本发明的JAK抑制剂来治疗皮肤病症。

[0152] 在其它实施方案中,JAK相关疾病是癌症,包括以实体瘤为特征的那些(例如,前列腺癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳癌、肺癌、头部和颈部癌症、甲状腺癌、神经胶质母细胞瘤、卡波济氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、卡斯尔曼氏病(Castleman's disease)、子宫平滑肌肉瘤、黑素瘤等)、血液癌症(例如,淋巴瘤、白血病诸如急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)或多发性骨髓瘤)以及皮肤癌症诸如皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)和皮肤B细胞淋巴瘤。CTCL的实例包括塞扎里综合征(Sezary syndrome)和蕈样真菌病。

[0153] 在一些实施方案中,本文所描述的剂型或其与其它JAK抑制剂(诸如美国序列号11/637,545中所报导的那些,所述专利以引用方式整体并入本文中)的组合可用于治疗发炎相关癌症。在一些实施方案中,癌症与炎性肠病相关。在一些实施方案中,炎性肠病是溃疡性结肠炎。在一些实施方案中,炎性肠病是克罗恩氏病。在一些实施方案中,发炎相关癌症是结肠炎相关癌症。在一些实施方案中,发炎相关癌症是结肠癌或结肠直肠癌。在一些实施方案中,癌症是胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、腺癌、小肠癌或直肠癌。

[0154] JAK相关疾病还可包括以下列的表达为特征的那些:JAK2突变体诸如在假激酶域中具有至少一个突变的那些(例如,JAK2V617F);在假激酶域外部具有至少一个突变的JAK2突变体;JAK1突变体;JAK3突变体;红细胞生成素受体(EPOR)突变体;或以CRLF2的表达失调为特征的那些。

[0155] JAK相关疾病还可包括骨髓增殖性病症(MPD),诸如真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)、骨髓纤维变性伴髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维变性(PMF)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性髓单核细胞白血病(CMML)、嗜酸细胞增多综合征(HES)、系统性肥大细胞病(SMCD)等。在一些实施方案中,骨髓增殖性病症是骨髓纤维变性(例如,原发性骨髓纤维变性(PMF)或真性红细胞增多症/特发性血小板增多症后骨髓纤维变性(Post-PV/ET MF))。在一些实施方案中,骨髓增殖性病症是特发性血小板增多症后骨髓纤维变性(Post-ET)。在一些实施方案中,骨髓增殖性病症是真性红细胞增多症后骨髓纤维变性(Post-PV MF)。

[0156] 在一些实施方案中,本文所描述的剂型可用于治疗肺动脉高血压。

[0157] 本发明还提供通过施用本发明的剂型来治疗其它药品的皮肤病副作用的方法。例如,许多药剂产生不希望的过敏反应,所述过敏反应可显现为痤疮样皮疹或相关皮炎。具有所述不希望副作用的药剂的实例包括抗癌药物,诸如吉非替尼(gefitinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、埃罗替尼(erlotinib)等。本发明的剂型可与具有不希望皮肤病副作用的药剂组合(例如,同时或相继)进行全身施用。

[0158] 其它JAK相关疾病包括发炎和炎性疾病。炎性疾病的实例包括结节病、眼睛炎性疾病(例如,虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、结膜炎或相关疾病)、呼吸道炎性疾病(例如,上呼吸道(包括鼻和鼻窦)炎性疾病,诸如鼻炎或鼻窦炎;或下呼吸道炎性疾病,包括支气管炎、慢性阻塞性肺病等)、炎性肌病(诸如心肌炎)和其它炎性疾病。在一些实施方案中,眼睛发炎疾

病是睑炎。

[0159] 本文所描述的剂型还可用于治疗缺血再灌注损伤或与炎性缺血事件相关的疾病或病状(诸如中风或心脏停搏)。本文所描述的剂型还可用于治疗内毒素驱动的疾病状态(例如,绕道手术后的并发症或促成慢性心衰竭的慢性内毒素状态)。本文所描述的剂型还可用于治疗厌食症、恶病质或疲劳,诸如癌症导致或与癌症相关者。本文所描述的剂型还可用于治疗再狭窄、硬化性皮炎或纤维变性。本文所描述的剂型还可用于治疗与缺氧或星形细胞胶质化相关的病状,诸如例如糖尿病视网膜病变、癌症或神经退化。参见,例如,Dudley, A. C. 等人, *Biochem. J.* 2005, 390(第2部分): 427-36和Sriram, K. 等人, *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19): 19936-47, 2004年3月2日电子版, 这两篇文章均以引用方式整体并入本文中。本文所描述的JAK抑制剂可用于治疗阿尔兹海默氏病(Alzheimer's disease)。

[0160] 本文所描述的剂型还可用于治疗其它炎性疾病, 诸如全身性炎症反应综合征(SIRS)和败血性休克。

[0161] 本文所描述的剂型还可用于治疗痛风和因(例如)良性前列腺肥大或良性前列腺增生所致之前列腺尺寸增大。

[0162] 其它JAK相关疾病包括骨质再吸收疾病, 诸如骨质疏松症、骨关节炎。骨质再吸收还可能与其它病状诸如激素失衡和/或激素疗法、自身免疫疾病(例如骨结节病)或癌症(例如骨髓瘤)相关。因式I化合物而减少的骨质再吸收可为约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。

[0163] 在一些实施方案中, 本文所描述的剂型还可用于治疗干眼病症。如本文所用, “干眼病症”意欲涵盖干眼研讨会(Dry Eye Workshop, DEWS)的近期官方报告中所汇总的疾病状态, 该报告将干眼定义为“一种泪液和眼表的多因素疾病, 会产生不适、视觉障碍和泪膜不稳定性的症状并对眼表具有潜在损害。其伴有泪膜渗透性增加和眼表发炎。”Lemp, “The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop”, *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92, 2007年4月, 其以引用方式整体并入本文中。在一些实施方案中, 干眼病症选自泪液缺乏型干眼(ADDE)或蒸发型干眼病症或其适当组合。在一些实施方案中, 干眼病症是舍格伦综合征干眼(Sjogren syndrome dry eye, SSDE)。在一些实施方案中, 干眼病症是非舍格伦综合征干眼(NSSDE)。

[0164] 在另一方面中, 本发明提供如下方法: 治疗结膜炎、葡萄膜炎(包括慢性葡萄膜炎)、脉络膜炎、视网膜炎、睫状体炎、巩膜炎、巩膜外层炎或虹膜炎; 治疗与角膜移植、LASIK(雷射辅助原位角膜磨镶术)、屈旋光性角膜切除术或LASEK(雷射辅助上皮下角膜磨镶术)相关的发炎或疼痛; 抑制与角膜移植、LASIK、屈旋光性角膜切除术或LASEK相关的视觉敏锐度损失; 或抑制有需要的患者的移植排斥, 所述方法包括向所述患者施用本发明的剂型。

[0165] 另外, 本发明的剂型或其与其它JAK抑制剂(诸如美国序列号11/637, 545中所报导的那些, 所述专利以引用方式整体并入本文中)的组合可用于治疗与病毒性感染(诸如流行性感冒和SARS)相关的呼吸功能障碍或衰竭。

[0166] 在一些实施方案中, 本发明提供如任一本文实施方案中所描述的剂型用于治疗任一本文所描述的疾病或病症的方法。在一些实施方案中, 本发明提供如任一本文实施方案

中所描述的剂型用于制备药剂的用途,所述药剂用于治疗任一本文所描述的疾病或病症的方法。

[0167] 在一些实施方案中,本发明提供如本文所描述的剂型或其药学上可接受的盐用于调节JAK1的方法。在一些实施方案中,本发明还提供如本文所描述的剂型或其药学上可接受的盐用于制备药剂的用途,所述药剂用于调节JAK1的方法。

[0168] 如本文所用,术语“个体”是人。在一些实施方案中,人是成人受试者。

[0169] 如本文所用,术语“治疗”是指以下中的一个或多个:(1)抑制疾病;例如,抑制经历或展示疾病、病状或病症的病理或综合症状的个体的疾病、病状或病症(即,阻止病理和/或综合症状的进一步发展);和(2)改善所述疾病;例如,改善经历或展示疾病、病状或病症的病理或综合症状的个体的疾病、病状或病症(即,逆转病理和/或综合症状),诸如减轻疾病的严重程度。

[0170] 组合疗法

[0171] 可将一种或多种其它药剂(诸如例如化学治疗剂、抗炎剂、类固醇、免疫抑制剂以及Bcr-Abl、Flt-3、RAF和FAK激酶抑制剂(诸如例如WO 2006/056399中所描述的那些,所述专利以引用方式整体并入本文中))或其它药剂与本文所描述的剂型组合使用,用于治疗JAK相关疾病、病症或病状。所述一种或多种其它药剂可同时或相继施用给患者。

[0172] 化学治疗剂的实例包括蛋白体抑制剂(例如,硼替佐米(bortezomib))、沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(revlimid)和DNA损伤剂(诸如美法仑(melphalan)、多柔比星(doxorubicin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、长春新碱(vincristine)、依托泊苷(etoposide)、卡莫司汀(carmustine)等)。

[0173] 类固醇的实例包括皮质类固醇,诸如地塞米松(dexamethasone)或普赖松(prednisone)。

[0174] Bcr-Abl抑制剂的实例包括美国专利第5,521,184号、WO 04/005281和美国序列号60/578,491中所公开的属类和种类的化合物及其药学上可接受的盐,所有专利以引用方式整体并入本文中。

[0175] 适合的Flt-3抑制剂的实例包括如WO 03/037347、WO 03/099771和WO 04/046120中所公开的化合物及其药学上可接受的盐,所有专利以引用方式整体并入本文中。

[0176] 适合的RAF抑制剂的实例包括如WO 00/09495和WO 05/028444中所公开的化合物及其药学上可接受的盐,这两个专利均以引用方式整体并入本文中。

[0177] 适合的FAK抑制剂的实例包括如WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595和WO 01/014402中所公开的化合物及其药学上可接受的盐,所有专利以引用方式整体并入本文中。

[0178] 在一些实施方案中,可将一种或多种本发明的剂型与一种或多种其它激酶抑制剂(包括伊马替尼(imatinib))组合使用,尤其用于治疗耐受伊马替尼或其它激酶抑制剂的患者。

[0179] 在一些实施方案中,可将一种或多种本发明的剂型与化学治疗剂组合用于治疗癌症(诸如多发性骨髓瘤),且与对单独化学治疗剂的反应相比可改进治疗反应,而不会加剧其毒性效应。用于治疗多发性骨髓瘤的其它药剂的实例可包括但不限于(例如)美法仑、美法仑加普赖松[MP]、多柔比星、地塞米松和万珂(Velcade)(硼替佐米)。用于治疗多发性骨髓

瘤的另外其它药剂包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF和FAK激酶抑制剂。加性效应或协同效应是将本发明的剂型与其它药剂组合的所需结果。此外,耐受诸如地塞米松等药剂的多发性骨髓瘤细胞经本发明的剂型治疗后可以逆转。所述药剂可与本发明化合物组合成单一或连续剂型,或所述药剂可作为分开的剂型同时或相继施用。

[0180] 在一些实施方案中,将皮质类固醇(诸如地塞米松)与本发明的剂型组合施用给患者,其中与连续地施用相反,地塞米松是间歇地施用。

[0181] 在一些其它实施方案中,可在骨髓移植或干细胞移植之前、期间和/或之后向患者施用一种或多种本发明的JAK抑制剂与其它治疗剂的组合。

[0182] 在一些实施方案中,其它治疗剂是氟轻松(Retisert®)或利美索龙(rimexolone)(AL-2178,Vexol,Alcon)。

[0183] 在一些实施方案中,其它治疗剂是环孢菌素(Restasis®)。

[0184] 在一些实施方案中,其它治疗剂是皮质类固醇。在一些实施方案中,皮质类固醇是曲安西龙(triamcinolone)、地塞米松、氟轻松(flucinolone)、可的松(cortisone)、泼尼松龙(prednisolone)或氟米龙(flumetholone)。

[0185] 在一些实施方案中,其它治疗剂选自Dehydrex™(Holles Labs)、西瓦米德(Civamide)(Opko)、透明质酸钠(卫视美(Vismed),Lantibio/TRB Chemedica)、环孢菌素(ST-603,Sirion Therapeutics)、ARG101(T)(鞣固酮,Argentis)、AGR1012(P)(Argentis)、依卡倍特钠(ecabet sodium)(Senju-Ista)、吉法酯(gefarnate)(Santen)、15-(s)-羟基二十碳四烯酸(15(S)-HETE)、西维美林(cevimeline)、多西环素(doxycycline)(ALTY-0501,Alacrity)、米诺环素(minocycline)、iDestrin™(NP50301,Nascent Pharmaceuticals)、环孢菌素A(Nova22007,Novagali)、氧四环素(oxytetracycline)(耐久霉素(Duramycin),MOLI1901,Lantibio)、CF101(2S,3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-[6-[(3-碘苯基)氨基]嘌呤-9-基]-N-甲基-氧杂环戊烷-2-氨基酰基,Can-Fite Biopharma)、伏环孢菌素(voclosporin)(LX212或LX214,Lux Biosciences)、ARG103(Agentis)、RX-10045(合成利索文(resolvin)类似物,Resolvix)、DYN15(Dyanmis Therapeutics)、利格列酮(rivoglitazone)(DE011,Daiichi Sanko)、TB4(RegeneRx)、OPH-01(Opthalmis Monaco)、PCS101(Pericor Science)、REV1-31(Evolutec)、拉里汀(Lacritin)(Senju)、瑞巴匹特(rebamipide)(Otsuka-Novartis)、OT-551(Othera)、PAI-2(宾夕法尼亚大学和坦普尔大学(University of Pennsylvania and Temple University))、毛果芸香碱(pilocarpine)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)(AMS981,Novartis)、依碳酸氯替泼诺(loteprednol etabonate)、利妥昔单抗(rituximab)、地夸磷索四钠(diquafosol tetrasodium)(INS365,Inspire)、KLS-0611(Kissei Pharmaceuticals)、去氢表雄酮(dehydroepiandrosterone)、阿那白滞素(anakinra)、依法珠单抗(efalizumab)、霉酚酸钠、依那西普(etanercept)(Embrel®)、羟氯奎(hydroxychloroquine)、NGX267(TorreyPines Therapeutics)、安挺乐(actemra)、吉西他滨(gemcitabine)、奥沙利铂(oxaliplatin)、L-天门冬酰胺酶或沙利度胺。

[0186] 在一些实施方案中,其它治疗剂是抗血管生成剂、胆碱激导性促效剂、TRP-1受体调节剂、钙通道阻断剂、粘蛋白促泌素、MUC1刺激剂、钙调神经磷酸酶抑制剂、皮质类固醇、

P2Y2受体促效剂、毒蕈碱受体促效剂、mTOR抑制剂、另一JAK抑制剂、Bcr-Abl激酶抑制剂、Flt-3激酶抑制剂、RAF激酶抑制剂和FAK激酶抑制剂,诸如例如WO 2006/056399中所述的那些,所述专利以引用方式整体并入本文中。在一些实施方案中,其它治疗剂是四环素衍生物(例如,米诺环素(minocycline)或多西环素(doxycycline))。在一些实施方案中,其它治疗剂结合于FKBP12。

[0187] 在一些实施方案中,其它治疗剂是烷化剂或DNA交联剂;抗代谢剂/去甲基剂(例如,5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、卡培他滨(capecitabine)或阿扎胞苷(azacitidine));抗激素治疗剂(例如,激素受体拮抗剂、SERM或芳香酶抑制剂);有丝分裂抑制剂(例如长春新碱或紫杉醇(paclitaxel));拓扑异构酶(I或II)抑制剂(例如米托蒽醌(mitoxantrone)和伊立替康(irinotecan));细胞凋亡诱导剂(例如ABT-737);核酸治疗剂(例如反义或RNAi);细胞核受体配体(例如,促效剂和/或拮抗剂:全反式视黄酸或贝沙罗汀(bexarotene));表观遗传靶向剂,诸如组蛋白去乙酰基酶抑制剂(例如伏立诺他(vorinostat)、低甲基化剂(例如地西他滨(decitabine));蛋白质稳定性调节剂,诸如Hsp90抑制剂、泛素和/或泛素样缀合分子或去缀合分子;或EGFR抑制剂(埃罗替尼)。

[0188] 在一些实施方案中,其它治疗剂是缓和滴眼剂(也称为“人工泪液”),其包括但不限于含有聚乙烯醇、羟丙甲基纤维素、甘油、聚乙二醇(例如PEG400)或羧甲基纤维素的组合物。人工泪液可通过补偿降低的润湿和润滑泪膜的能力而帮助治疗干眼。在一些实施方案中,其它治疗剂是粘液溶解药物,诸如N-乙酰基-半胱氨酸,其可与粘蛋白相互作用且因此降低泪膜的粘度。

[0189] 在一些实施方案中,其它治疗剂包括抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、麻醉剂、抗炎剂(包括类固醇和非类固醇抗炎剂)和抗过敏剂。适合药剂的实例包括氨基糖苷,诸如阿米卡星(amikacin)、庆大霉素(gentamycin)、妥布霉素(tobramycin)、链霉素、奈替霉素(netilmycin)和康霉素(kanamycin);氟喹诺酮类(fluoroquinolones),诸如环丙沙星(ciprofloxacin)、诺氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)和依诺沙星(enoxacin);萘啶;磺酰胺类;多粘菌素(polymyxin);氯霉素(chloramphenicol);新霉素(neomycin);巴龙霉素(paramomycin);甲磺酸粘菌素(colistimethate);杆菌肽(bacitracin);万古霉素(vancomycin);四环素类;利福平(rifampin)和其衍生物(“利福平类”);环丝氨酸; β -内酰胺;头孢菌素类;两性霉素类(amphotericins);氟康唑(flucanazole);氟胞嘧啶(flucytosine);纳他霉素(natamycin);咪康唑(miconazole);酮康唑(ketoconazole);皮质类固醇类;双氯芬酸(diclofenac);氟比洛芬(flurbiprofen);酮咯酸(ketorolac);舒洛芬(suprofen);色甘酸(cromolyn);洛度沙胺(lodoxamide);左卡巴斯汀(levocabastin);萘唑啉(naphazoline);安他唑啉(antazoline);非尼拉敏(pheniramine);或氮杂内酯抗生素(azalide antibiotic)。

[0190] 还应了解,为清楚起见而在上下文各实施方案中分开描述的本发明的某些特征也可组合提供于单个实施方案中(如同本说明书的实施方案是按多个从属权项一般书写)。

[0191] 实施例1.持续释放制剂的制备

[0192] 利用下文表中所示量的赋形剂来制备持续释放片剂。方案A用于SR1片剂,方案B用于SR2片剂,方案C用于SR3片剂和25mg SR片剂,且方案D用于SR4片剂。

[0193] 方案A:

[0194] 步骤1.对式I化合物的己二酸盐、微晶纤维素、羟丙甲纤维素(Methocel K100LV和 Methocel K4M)和乳糖单水合物进行个别地筛分。

[0195] 步骤2.将来自步骤1的经筛分物质转移至适合的掺混机中并混合。

[0196] 步骤3.将来自步骤2的掺混物转移至适合的造粒机中并混合。

[0197] 步骤4.添加纯化水,同时混合。

[0198] 步骤5.将来自步骤4的颗粒转移至适合的干燥机中并干燥直到LOD小于3%。

[0199] 步骤6.筛分来自步骤5的颗粒。

[0200] 步骤7.将经筛分的硬脂酸镁与步骤6中的颗粒在适合的掺混机中混合。

[0201] 步骤8.在适合的旋转式压片机上压制步骤7中的最终掺混物。

[0202] 方案B:

[0203] 步骤1.对式I化合物的己二酸盐、微晶纤维素、羟丙甲纤维素和预糊化淀粉进行个别地筛分。

[0204] 步骤2.将来自步骤1的经筛分物质转移至适合的掺混机中并混合。

[0205] 步骤3.将来自步骤2的掺混物转移至适合的造粒机中并混合。

[0206] 步骤4.添加纯化水,同时混合。

[0207] 步骤5.将来自步骤4的颗粒转移至适合的干燥机中并干燥直到LOD小于3%。

[0208] 步骤6.筛分来自步骤5的颗粒。

[0209] 步骤7.对polyox、丁基化羟基甲苯和胶态二氧化硅进行个别地筛分。

[0210] 步骤8.将来自步骤6的颗粒和来自步骤7的物质转移至适合的掺混机中并混合。

[0211] 步骤9.将经筛分的硬脂酸镁添加到步骤8中的物质中并继续掺混。

[0212] 步骤10.在适合的旋转式压片机上压制步骤9中的最终掺混物。

[0213] 方案C:

[0214] 步骤1.经由适合的筛网对乳糖单水合物、式I化合物的己二酸盐、微晶纤维素和羟丙甲纤维素进行个别地筛分。

[0215] 步骤2.将来自步骤1的经筛分物质转移至适合的掺混机中并混合。

[0216] 步骤3.将来自步骤2的掺混物转移至适合的造粒机中并混合。

[0217] 步骤4.添加纯化水,同时混合。

[0218] 步骤5.经由适合的筛网来筛分湿颗粒。

[0219] 步骤6.将来自步骤5的颗粒转移至适合的干燥机中并干燥直到LOD小于3%。

[0220] 步骤7.研磨来自步骤6的颗粒。

[0221] 步骤8.将经筛分的硬脂酸镁与步骤7中的颗粒在适合的掺混机中混合。

[0222] 步骤9.在适合的旋转式压片机上压制步骤8中的最终掺混物。

[0223] 方案D:

[0224] 步骤1.经由适合的筛网对预糊化淀粉、式I化合物的己二酸盐、羟丙甲纤维素和所需微晶纤维素的一部分进行个别地筛分。

[0225] 步骤2.将来自步骤1的经筛分物质转移至适合的掺混机中并混合。

[0226] 步骤3.将来自步骤2的掺混物转移至适合的造粒机中并混合。

[0227] 步骤4.添加纯化水,同时混合。

- [0228] 步骤5.经由适合的筛网来筛分湿颗粒。
- [0229] 步骤6.将来自步骤5的颗粒转移至适合的干燥机中并干燥直到LOD小于3%。
- [0230] 步骤7.研磨来自步骤6的颗粒。
- [0231] 步骤8.筛分微晶纤维素的其余部分和一半碳酸氢钠。
- [0232] 步骤9.将来自步骤7的经研磨颗粒和来自步骤8的经筛分物质转移至适合的掺混机中并混合。
- [0233] 步骤10.筛分碳酸氢钠的其余部分并与步骤9中的掺混物混合。
- [0234] 步骤11.筛分硬脂酸镁并与步骤10中的掺混物混合。
- [0235] 步骤12.在适合的旋转式压片机上压制步骤11中的最终掺混物。
- [0236] SR1:100mg持续释放片剂的组成

组分	功能	重量(mg/片剂)	组成(重量%)
式I化合物的己二酸盐 ^a	活性剂	126.42 ^a	21.1
微晶纤维素	填充剂	60.0	10.0
羟丙甲纤维素 (Methocel K100LV)	释放控制剂	60.0	10.0
羟丙甲纤维素 (Methocel K4M)	释放控制剂	60.0	10.0
乳糖单水合物	填充剂	290.58	48.4
硬脂酸镁 ^b	润滑剂	3.0	0.5
纯化水 ^c	造粒液	适量	--
总计		600.0	100

- [0237]
- [0238] a 己二酸盐对游离碱的转换系数为0.7911
- [0239] b 在造粒之后添加
- [0240] c 在加工期间去除
- [0241] SR2:100mg持续释放片剂的组成

组分	功能	重量(mg/片剂)	组成(重量%)
式I化合物的己二酸盐 ^a	活性剂	126.4 ^a	21.1
微晶纤维素	填充剂	180.0	30.0
羟丙甲纤维素(Methocel K100LV)	粘合剂	6.0	1.0
[0242] 聚环氧乙烷(Polyox WRS 1105) ^b	释放控制剂	180.0	30.0
预糊化淀粉	填充剂	101.6	16.9
胶态二氧化硅 ^b	助流剂	3.0	0.5
丁基化羟基甲苯 ^b	抗氧化剂	0.012	0.002
硬脂酸镁 ^b	润滑剂	3.0	0.5
纯化水 ^c	造粒液	适量	--
总计		600.0	100.0

[0243] a 己二酸盐对游离碱的转换系数为0.7911

[0244] b 在造粒之后添加

[0245] c 在加工期间去除

[0246] SR3(100mg):100mg持续释放片剂的组成

组分	功能	重量(mg/片剂)	组成(重量%)
式I化合物的己二酸盐 ^a	活性剂	126.4 ^a	21.1
微晶纤维素	填充剂	108.0	18.0
羟丙甲纤维素(Methocel K100LV)	释放控制剂	42.0	7.0
[0247] 羟丙甲纤维素(Methocel K4M)	释放控制剂	30.0	5.0
乳糖单水合物	填充剂	290.6	48.4
硬脂酸镁 ^b	润滑剂	3.0	0.5
纯化水 ^c	造粒液	适量	--
总计		600.0	100.0

[0248] a 己二酸盐对游离碱的转换系数为0.7911

[0249] b 在造粒之后添加

[0250] c 在加工期间去除

[0251] SR4:100mg持续释放片剂的组成

	赋形剂	功能	重量(mg/片剂)	组成(重量%)
[0252]	式I化合物的己二酸盐 ^a	活性剂	126.4 ^a	21.1
	微晶纤维素 ^d	填充剂	104.6	17.4
	羟丙甲纤维素(Methocel K100LV)	释放控制剂	210.0	35.0
	预糊化淀粉	填充剂	60.0	10.0
	碳酸氢钠 ^b	胃漂浮助剂	96.0	16.0
	硬脂酸镁 ^b	润滑剂	3.0	0.5

	赋形剂	功能	重量(mg/片剂)	组成(重量%)
[0253]	纯化水 ^c	造粒液	适量	--
	总计		600.0	100.0

[0254] a 己二酸盐对游离碱的转换系数为0.7911

[0255] b 在造粒之后添加

[0256] c 在加工期间去除

[0257] d 部分在造粒之前添加且部分在造粒之后添加

[0258] 25mg SR:25mg持续释放片剂的组成

	组分	功能	重量(mg/片剂)	组成(重量%)
[0259]	式I化合物的己二酸盐 ^a	活性剂	31.6 ^a	12.6
	微晶纤维素	填充剂	105.0	42.0
	羟丙甲纤维素(Methocel K100LV)	释放控制剂	25.0	10.0
	羟丙甲纤维素(Methocel K4M)	释放控制剂	25.0	10.0
	乳糖单水合物	填充剂	62.15	24.9
	硬脂酸镁 ^b	润滑剂	1.25	0.5
	纯化水 ^c	造粒液	适量	--
	总计		250	100.0

[0260] a 己二酸盐对游离碱的转换系数为0.7911

[0261] b 在造粒之后添加

[0262] c 在加工期间去除

[0263] 实施例2.式I化合物的IR制剂的制备

[0264] 根据下文方案E以下文表中所示组成将用于实施例3中的研究的IR制剂制备为50mg胶囊。

[0265] 方案E:

[0266] 步骤1.将所需量的式I化合物的己二酸盐与近似相等量的硅化微晶纤维素(SMCC)预先混合。

- [0267] 步骤2.使步骤1中的混合物通过适合的筛网(例如40目)。
- [0268] 步骤3.经由步骤2中所用的同一筛网来筛分其余SMCC。
- [0269] 步骤4.将来自步骤3的经筛分SMCC与来自步骤2的混合物在适合的掺混机(例如Turbula掺混机)中掺混大约5分钟。
- [0270] 步骤5.将掺混物填充至胶囊中达到所需填充重量。

成分	重量组成 (%)	每单位的量 (mg)
式I化合物的己二酸盐	35.11	63.20*
[0271] 硅化微晶纤维素, NF (Prosolv SMCC HD 90)	64.89	116.80
总计	100.00%	180.00
2号胶囊, 硬明胶, 白色不透明	NA	每个皆为1

- [0272] *式I化合物的己二酸盐以0.7911为盐转换系数
- [0273] 实施例3.持续释放剂型的相对生物利用度研究
- [0274] 招募总计72名健康成人受试者于6个组中(每组12名受试者)并按照随机化排程随机安排各组内的治疗顺序。所有治疗均以单个剂量施用式I化合物。在各治疗期之间有7天的清除期。
- [0275] 分别在第1组、第2组、第3组和第4组中评价SR1、SR2、SR3和SR4制剂(研究中所用的SR1、SR2、SR3、SR4和25mg SR片剂参见实施例1)。所述受试者按照3向交叉设计接受IR和SR治疗:
- [0276] 治疗A:在至少10小时的隔夜禁食后经口施用式I化合物的300mg(6×50mg胶囊)IR制剂。
- [0277] 治疗B:在至少10小时的隔夜禁食后经口施用式I化合物的300mg(3×100mg片剂)SR制剂。
- [0278] 治疗C:在高脂肪餐后经口施用式I化合物的300mg(3×100mg片剂)SR制剂。
- [0279] 第5组中的受试者以2向交叉设计接受以下治疗:
- [0280] 治疗A:在至少10小时的隔夜禁食后经口施用300mg(3×式I化合物的100mg片剂)SR3。
- [0281] 治疗B:在中等脂肪餐后经口施用300mg(3×式I化合物的100mg片剂)SR3。
- [0282] 第6组中的受试者以3向交叉设计接受以下治疗:
- [0283] 治疗A:在至少10小时的隔夜禁食后经口施用50mg(2×式I化合物的25mg片剂(来自实施例1的25mg SR片剂))。
- [0284] 治疗B:在高脂肪餐后经口施用50mg(2×式I化合物的25mg片剂(来自实施例1的25mg SR片剂))。
- [0285] 治疗C:在至少10小时的隔夜禁食后经口施用100mg(1×100mg片剂)SR3。
- [0286] 在给药后0小时、0.25小时、0.5小时、1小时、1.5小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、16小时、24小时、36小时和48小时使用紫色盖(K2EDTA) Vacutainer®管来采集血液样本以供测定式I化合物的血浆浓度。

[0287] 通过经GLP认证的LC/MS/MS法以5.0nM至5000nM的线性范围来测定血浆样本。表1汇总在测定来自这项研究的质量控制样本的准确度和精确度(CV%)。

[0288] 表1:血浆测定质量控制样本的准确度和精确度

分析物 (单位)	-----低 QC-----			-----中等 QC-----			-----高 QC-----		
	Theo	准确度	CV%	Theo	准确度	CV%	Theo	准确度	CV%
式I 化合物	15.0	99.0%	4.6%	250	101%	4.2%	4000	99.5%	2.2%

[0290] CV% = 变异系数百分比; QC = 质量控制; Theo = 理论或标称浓度。

[0291] 对PK分析使用实际样本采集时间。对于任何缺少实际采集时间的样本,使用预定时间,前提条件是这些样本的采集未记录有方案偏离。

[0292] 使用Phoenix WinNonlin版本6.0(Pharsight Corporation, Mountain View, CA), 使用标准非房室PK方法来分析所述式化合物的血浆浓度数据。由此,从所观察到的血浆浓度数据直接获取 C_{max} 和 T_{max} 。使用终末处置期内浓度数据的对数线性回归来估算终末期处置速率常数(λ_z),并按 $\ln(2)/\lambda_z$ 估算 $t_{1/2}$ 。使用线性梯形法则(对于增加的浓度)和对数梯形法则(对于降低的浓度)来估算 AUC_{0-t} ,并按 $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$ 计算总 $AUC_{0-\infty}$ 。按剂量/ $AUC_{0-\infty}$ 估算口服剂量清除率(CL/F),并按剂量/ $[AUC_{0-\infty} * \lambda_z]$ 估算终末期分布容积(V_z/F)。

[0293] 使用交叉ANOVA(固定因素=治疗、顺序和周期,随机影响=受试者(顺序))来比较禁食与进食给药治疗之间以及SR与IR给药治疗之间的对数转换 C_{max} 和AUC值(在剂量归一化之后,如果剂量是不同的)。确定各治疗之间的经调整 C_{max} 和AUC的几何平均比率(参考物=IR或禁食施用的SR)和相应90%置信区间(CI)。另外,使用来自第1组至第4组中完成治疗A、B和C的所有受试者的数据通过分位数图来探究所观察到的高脂肪餐对 $AUC_{0-\infty}$ 的食物效应与SR制剂的相对生物利用度(参照IR胶囊)之间的相关性。使用Phoenix WinNonlin版本6.0进行统计学分析。

[0294] 图1显示第1组至第4组中的受试者在治疗A(在禁食状态下施用300mg IR)、治疗B(在禁食状态下施用300mg SR)和治疗C(在高脂肪餐情况下施用300mg SR)后的式I化合物的血浆浓度(平均值±SE)。图2比较了高脂肪餐和中等脂肪餐对单个剂量300mg(3×100 mg)施用式I化合物SR3片剂后的平均PK曲线的影响。图3显示第6组中的受试者在治疗A(在禁食状态下施用 2×25 mg SR片剂)、治疗B(在高脂肪餐情况下 2×25 mg SR片剂)和治疗C(在禁食状态下施用 1×100 mg SR3)后的式I化合物的血浆浓度(平均值±SE)。

[0295] 表2A、2B、3A和3B汇总关于100mg规格SR1-SR4片剂的第1组至第4组中的受试者的平均PK参数、相对生物利用度(参考物=IR胶囊)和食物效应(高脂肪餐)。表4A和4B汇总关于100mg规格SR3片剂的第5组中的受试者的平均PK参数和食物效应(中等脂肪餐)。表5A和5B汇总关于25mg SR片剂的第6组中的受试者的平均PK参数、剂量归一化相对生物利用度(参考物=100mg SR3片剂)和食物效应(高脂肪餐)。

[0296] 表2A

组/治疗	n	C _{max} (μM)	T _{max} (h)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (h)
第 1 组					
300 mg IR (禁食)	12	2.29 ± 0.50 2.24	1.0 (0.50-2.0)	197 ± 147 159	2.0 ± 0.27 2.0
300 mg SR1 (禁食)	12	0.341 ± 0.13 0.317	1.3 (0.50-3.0)	13.2 ± 7.8 11.6	9.2 ± 4.5 8.3
300 mg SR1 (高脂肪餐)	12	0.610 ± 0.14 0.595	4.0 (2.0-8.0)	18.0 ± 6.4 16.8	3.2 ± 1.4 3.0
[0297] 第 2 组					
300 mg IR (禁食)	12	2.05 ± 0.67 1.92	1.0 (0.50-3.0)	130 ± 72.9 112	2.1 ± 0.34 2.1
300 mg SR2 (禁食)	12	0.191 ± 0.10 0.172	2.5 (1.0-4.0)	11.4 ± 9.9 8.60	11 ± 8.4 9.23
300 mg SR2 (高脂肪餐)	12	0.470 ± 0.16 0.443	6.0 (1.5-6.0)	11.0 ± 4.0 10.4	3.5 ± 2.6 3.0
第 3 组					
300 mg IR (禁食)	11	2.35 ± 0.41 2.31	1.0 (0.50-2.0)	136 ± 70.8 120	2.2 ± 0.53 2.2
300 mg SR3 (禁食)	11	0.553 ± 0.24 0.502	1.5 (0.50-3.0)	22.9 ± 13.4 19.3	9.8 ± 8.5 7.2
300 mg SR3(高脂肪餐)	12	1.05 ± 0.47 0.968	4.0 (1.5-8.0)	34.9 ± 15.8 30.8	3.3 ± 1.2 3.1
[0298] 第 4 组					
300 mg IR (禁食)	12	2.94 ± 0.98 2.78	1.0 (0.25-1.5)	170 ± 58.6 162	2.1 ± 0.58 2.1
300 mg SR4 (禁食)	12	0.321 ± 0.27 0.249	2.0 (1.5-8.1)	10.3 ± 6.0 8.92	7.3 ± 5.3 6.0
300 mg SR4(高脂肪餐)	12	0.549 ± 0.28 0.481	4.0 (2.0-16)	12.8 ± 14.8 6.06	4.9 ± 2.6 4.4

[0299] 表2B

组/治疗	AUC _{0-t} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	CL/F (L/h)
第 1 组			
300 mg IR (禁食)	4.43 \pm 1.00 4.33	4.45 \pm 1.00 4.35	127 \pm 27.1 124
300 mg SR1(禁食)	1.55 \pm 0.54 1.47	1.65 \pm 0.54 1.57	359 \pm 106 345
300 mg SR1 (高脂肪餐)	2.88 \pm 0.65 2.82	2.91 \pm 0.65 2.85	194 \pm 39.9 190
第 2 组			
300 mg IR (禁食)	4.45 \pm 1.36 4.24	4.47 \pm 1.36 4.27	134 \pm 50.1 127
300 mg SR2 (禁食)	1.00 \pm 0.37 0.95	1.17 \pm 0.43 1.11	510 \pm 148 488
[0300] 300 mg SR2 (高脂肪餐)	2.48 \pm 0.70 2.38	2.52 \pm 0.72 2.42	235 \pm 83.5 224
第 3 组			
300 mg IR (禁食)	5.00 \pm 1.33 4.83	5.03 \pm 1.34 4.87	115 \pm 32.4 111
300 mg SR3 (禁食)	2.28 \pm 0.71 2.17	2.39 \pm 0.70 2.29	248 \pm 82.8 236
300 mg SR3(高脂肪餐)	3.55 \pm 1.13 3.40	3.59 \pm 1.13 3.44	165 \pm 50.2 158
第 4 组			
300 mg IR (禁食)	5.23 \pm 2.16 4.88	5.25 \pm 2.15 4.90	117 \pm 39.8 111
300 mg SR4(禁食)	1.61 \pm 1.23 1.31	1.70 \pm 1.25 1.40	456 \pm 259 387
300 mg SR4 (高脂肪餐)	3.00 \pm 1.17 2.78	3.13 \pm 1.20 2.92	200 \pm 80.0 186

[0301] 表3A

组/治疗	C_{max} (μM)	T_{max} (h)	C_{max}/C_{12h}	$t_{1/2}$ (h)
SR1 禁食相对于 IR	14.2% (11.4%-17.5%)			
SR1 进食相对于禁食	188% (152%-232%)			
SR2 禁食相对于 IR	8.9% (6.7%-11.9%)			
[0302] SR2 进食相对于禁食	258% (193%-344%)			
SR3 禁食相对于 IR	22.3% (17.4%-28.6%)			
SR3 进食相对于禁食	191% (150%-244%)			
SR4 禁食相对于 IR	9.0% (6.8%-11.9%)			
SR4 进食相对于禁食	193% (146%-256%)			

[0303] 除了 T_{max} 是以中值(90%置信区间)报告以外,PK参数值均是平均值 \pm SD和几何平均值。

[0304] 表3B

组/治疗	AUC_{0-t} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	CL/F (L/h)
相对生物利用度几何平均值和90%置信区间			
SR1 禁食相对于 IR	34.1% (31.3%-37.0%)	36.1% (33.3%-39.2%)	
SR1 进食相对于禁食	191% (176%-208%)	181% (167%-196%)	
SR2 禁食相对于 IR	22.4% (18.3%-27.4%)	26.0% (21.6%-31.3%)	
[0305] SR2 进食相对于禁食	250% (204%-306%)	218% (181%-262%)	
SR3 禁食相对于 IR	45.4% (39.6%-52.0%)	47.5% (41.9%-53.9%)	
SR3 进食相对于禁食	151% (132%-173%)	145% (128%-164%)	
SR4 禁食相对于 IR	26.9% (21.6%-33.4%)	28.5% (23.2%-35.1%)	
SR4 进食相对于禁食	213% (171%-264%)	215% (172%-268%)	

[0306] 除了 T_{max} 是以中值(90%置信区间)报告以外,PK参数值均是平均值 \pm SD和几何平均值。

[0307] 表4A

组/治疗	n	C _{max} (μ M)	T _{max} (h)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (h)
第 5 组					
[0308] 300 mg SR3 (禁食)	12	0.619 \pm 0.41	1.75	22.8 \pm 16.7	7.7 \pm
		0.523	(0.50-4.0)	17.8	5.2
300 mg SR3 (中等脂肪餐)	12	0.875 \pm 0.47	2.5	40.6 \pm 22.7	3.6 \pm
		0.764	(1.5-6.0)	31.2	2.0
相对生物利用度几何平均值和 90% 置信区间					
SR3 进食相对于禁食		146%			
		(105%-202%)			

[0309] 除了T_{max}是以中值(90%置信区间)报告以外,药代动力学参数值均是平均值 \pm SD和几何平均值。

[0310] 表4B

组/治疗	AUC _{0-t} (μ M*h)	AUC _{0-∞} (μ M*h)	CL/F (L/h)
第 5 组			
[0311] 300 mg SR3 (禁食)	2.46 \pm 1.13	2.58 \pm 1.12	251 \pm
	2.23	2.36	105
300 mg SR3(中等脂肪餐)	2.98 \pm 1.34	3.02 \pm 1.35	230
	2.72	2.76	215 \pm
相对生物利用度几何平均值和 90% 置信区间			
SR3 进食相对于禁食		122%	117%
		(102%-146%)	(99.9%-137%)

[0312] 除了T_{max}是以中值(90%置信区间)报告以外,药代动力学参数值均是平均值 \pm SD和几何平均值。

[0313] 表5A

组/治疗	n	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	C _{max} /C _{12h}	t _{1/2} (h)
第 6 组					

[0315]	2 × 25 mg SR3 (禁食)	12	55.1 ± 30.3 48.0	1.3 (0.50-4.0)	NR	4.0 ± 2.6 3.4
	2 × 25 mg SR3 (高脂肪餐)	12	80.3 ± 27.3 76.7	3.0 (1.5-6.0)	NR	2.2 ± 0.4 2.2
	1 × 100 mg SR3 (禁食)	11	174 ± 69.5 161	1.8 (0.50-4.0)	NR	3.0 ± 1.3 2.7
	相对生物利用度几何平均值和 90% 置信区间					
	2 × 25 mg SR3 进食相		160%			
	对于禁食		(129%-199%)			
	2 × 25 mg SR3 相对于 1 × 100 mg SR3(禁食)		58.7% ¹⁾			
			(46.9%-73.5%)			

[0316] NC=因在各治疗之间受试者中的大量不匹配 $T_{1\text{last}}$ 而未计算;NR=因大量 $C_{12\text{h}}$ 值是BQL而未报告。

[0317] 除了 T_{max} 是以中值(90%置信区间)报告以外,PK参数值均是平均值±SD和几何平均值。

[0318] ¹⁾统计学比较经剂量归一化。

[0319] 表5B

组/治疗	AUC _{0-t} (nM*h)	AUC _{0-∞} (nM*h)	CL/F (L/h)
第 6 组			
2 × 25 mg SR3 (禁食)	205 ± 103 183	243 ± 99.9 226	429 ± 167 400
2 × 25 mg SR3 (高脂肪餐)	333 ± 104 319	376 ± 94.6 366	253 ± 57.7 247
1 × 100 mg SR3 (禁食)	671 ± 230 639	704 ± 230 673	280 ± 81.5 268
相对生物利用度几何平均值和 90% 置信区间			
2 × 25 mg SR3 进食	174%	158%	
相对于禁食	(150%-202%)	(138%-182%)	
2 × 25 mg SR3 相对于 1 × 100 mg SR3(禁食)	NC	66.1% ¹⁾ (57.5%-75.9%)	

[0321] NC=因在各治疗之间受试者中的大量不匹配 $T_{1\text{last}}$ 而未计算;NR=因大量 $C_{12\text{h}}$ 值是BQL而未报告。

[0322] 除了 T_{max} 是以中值(90%置信区间)报告以外,PK参数值均是平均值±SD和几何平均值。

[0323] ¹⁾统计学比较经剂量归一化。

[0324] 在第1组至第4组中的受试者中,在禁食单个剂量施用300mg IR胶囊后的平均PK曲线相似(图1)。与IR制剂相比,在禁食单个剂量施用SR1-SR4制剂(3 × 100mg片剂)后,所观察到的血浆中值 T_{max} 值得以适当地延长(延长0.3至1.5小时)且平均 C_{max} 值显著降低(几何平均 C_{max} 比率的90%CI的上限<30%),从而表明对SR片剂中式I化合物的吸收速率降低。在终末

期中对SR1-SR4所观察到的表观平均处置 $t_{1/2}$ (在7.3小时至11小时范围内)与IR胶囊(约2小时)相比显著更长,从而表明式I化合物的全身消除很可能因其吸收而速率受限,这在终末处置期中是持续的。因更低的 C_{max} 和更长的处置 $t_{1/2}$ 所致,SR片剂的 C_{max}/C_{12h} 比率与IR胶囊相比显著更低(针对相同的研究受试者而言)。SR1、SR2、SR3和SR4片剂的几何平均 C_{max}/C_{12h} 比率分别为11.6倍、8.6倍、19.3倍和8.9倍,相比之下,在禁食状态下施用的IR胶囊为112倍至162倍。

[0325] 对于在禁食状态下施用,4种SR片剂与在相同受试者中给药的IR胶囊相比均显示降低的相对生物利用度。SR1、SR2、SR3和SR4的 C_{max} 几何平均比率百分比(90%CI)分别为14.2%(11.4%-17.5%)、8.9%(6.7%-11.9%)、22.3%(17.4%-28.6%)和9.0%(6.8%-11.9%)。SR1、SR2、SR3和SR4的 $AUC_{0-\infty}$ 几何平均比率百分比(90%CI)分别为36.1%(33.3%-39.2%)、26.0%(21.6%-31.3%)、47.5%(41.9%-53.9%)和28.5%(23.2%-35.1%)。在所测试SR制剂中,SR3和SR1分别显示最佳和次最佳相对生物利用度。

[0326] 在禁食状态下给药时,胃滞留型制剂SR4的受试者间变异(如以血浆暴露量的变异系数百分比(CV%)衡量)显著更高,但在设计成肠释放的3种常规SR片剂中,受试者间变异是相当的。对于100mg SR1片剂, C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的受试者间CV%分别为39%和33%。对于100mg SR2片剂, C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的受试者间CV%分别为50%和37%。对于100mg SR3片剂, C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的受试者间CV%分别为43%和29%。对于100mg SR4片剂, C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的受试者间CV%分别为83%和73%。汇集第1组至第5组中在禁食状态下施用300mg IR的所有受试者($n=59$), C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的受试者间CV%分别为49%和39%,与对SR1、SR2和SR3所观察到的CV%值相当。

[0327] 以300mg(3×100 mg)剂量水平进行研究的所有SR制剂均观察到正面食物效应。在高脂肪餐后施用时, C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 值的几何平均值对于SR1分别增加88%和81%;对于SR2分别增加158%和118%;对于SR3分别增加91%和45%;且对于SR4分别增加93%和115%。与高脂肪餐相比,中等脂肪餐的食物效应为适中的,如由第5组中SR3的数据所表明。对于SR3,当其在标准化中等脂肪餐后施用时, C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 值分别增加46%和17%。对于SR1、SR2和SR3(它们为经设计用于肠内释放的SR制剂),与食物一起施用不会显著改变式I化合物血浆暴露量的受试者间CV%。对于SR4(其为胃滞留型SR制剂),在伴随的高脂肪餐情况下血浆暴露量的受试者间CV%表现为显著降低。

[0328] 这项研究还以100mg SR3片剂为参照探究了25mg SR片剂的剂量归一化相对生物利用度。对于第6组中的受试者,相对于在禁食状态下施用的 1×100 mg SR3, 2×25 mg SR3治疗的剂量归一化 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何平均比率百分比分别为59%和66%。然而,由于式I化合物的超线性剂量-暴露关系,25mg SR片剂的相对生物利用度可能被低估。对于 2×25 mg SR剂量,高脂肪餐使式I化合物的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别增加60%和58%。

[0329] 对于所评价的四种SR制剂,所观察到的表观处置 $t_{1/2}$ 是相当的,且由禁食单个剂量施用得到的 C_{max}/C_{12h} 比率(其是用作由每日两次施用得到的P/T比率的代表)在SR1、SR2和SR4之间是相似的(约10倍)且对于SR3则适度地更高(约20倍)。总之,全部4种SR制剂均较IR胶囊显示显著更平坦的PK曲线,从而满足持续释放的重要目标。经口施用药品的生物利用度可定义为药物被吸收进入全身循环的速率和程度。通过限制药物从药品的释放速率来降低药物吸收速率是持续释放制剂的设计要求。因此,对于SR制剂,式I化合物的吸收程度(如

以血浆AUC_{0-∞}衡量)用作评估相对生物利用度的主要终点。因此,平均相对生物利用度在SR2(26%)与SR4(29%)之间是相似的,其略微低于SR1的平均相对生物利用度(36%)。观察到SR3的相对生物利用度最佳(48%)。所述结果与在进行这项研究之前获得的体外溶出曲线相一致。

[0330] 对于SR制剂,在食物效应与相对生物利用度之间存在明显的反向相关性。一般来讲,与高脂肪餐一起给药时,对SR2(118%)和SR4(115%)的食物效应(以AUC_{0-∞}的增加衡量)是最大的,其低于对SR1的食物效应(81%)。观察到SR3的食物效应最小(45%)。将来自所有受试者的数据汇集在一起时,这种相关性同样明显。使用所汇集的个体数据的分位数图(分为5个区间(bin),每个区间9名受试者)表明,不论何种制剂,相对生物利用度小于35%的受试者的食物效应更显著(AUC的增加>2倍)。不论何种制剂,相对生物利用度大于40%的受试者的食物效应是中等的(AUC的增加为约50%或更少)。SR3提供48%的平均相对生物利用度且可能与中等食物效应相关。实际上,当SR3片剂(3×100mg)与中等脂肪餐(其是较典型的日常饮食)一起给药时,所观察到的几何平均值AUC_{0-∞}的增加仅为17%,表明施用这种制剂可不用顾及中等脂肪餐或低脂肪餐。从避免显著食物效应的角度来看,SR3优于其它制剂。

[0331] 实施例4. 在活性类风湿性关节炎(RA)患者中的2a期临床结果

[0332] 该研究的最初部分(28天)是为了选择向前进行的剂量而进行,以指导对该研究的第二部分(3个月)的剂量选择。该研究的第2部分是随机化、双盲、安慰剂对照(发起人知情)的并且治疗达84天。待随机化的六十名受试者使用与部分1中相同的群体:单一组,五个平行治疗组,各12名受试者:100mg SR3片剂BID;300mg(3×100mg SR3片剂)QD;200mg(2×100mg SR3片剂)BID;600mg(6×100mg SR3片剂)QD;和安慰剂。中期数据于2013年呈递给ACR(美国风湿病学会(American College of Rheumatology))(完成84天的受试者n=40)。3个月时的ACR评分显示于表6中。与经批准用于治疗RA的其它JAK抑制剂相比,600mg QD的ACR评分是史无前例的。举例来说,柠檬酸托法替尼的经批准产品(5mg BID)显示远远更低的3个月时的ACR评分:59%(ACR20)、31%(ACR50)和15%(ACR70)(XELJANZ®(柠檬酸托法替尼片剂)标签的表5)。

[0333] 表6

[0334]

	安慰剂	100mg BID	300mg QD	200mg BID	600mg QD
ACR20	38	50	44	50	100
ACR50	25	38	44	38	71
ACR70	13	25	22	13	57

[0335] 还研究了各给药方案的血红素自基线的百分比变化(图4)。如图4中可见,200mg BID剂量与其它剂量相比显示远离基线的下降,其倾向于接近安慰剂水平。举例来说,600mg QD剂量未显示与BID剂量所显示相同的下降趋势。然而,如表6中可见,与BID剂量相比,每日一次给药(600mg QD)并未削弱功效。此表明每日一次给药(诸如600mg QD)可实现最大功效,而未诱导诸如贫血的副作用。如图4和表6中所显示,600mg QD剂量具有强功效且血红素水平有轻微变化。

[0336] 认为此功效/副作用特性可能因QD剂量实现最大JAK1信号传导(关系到功效)且具有低至谷底的JAK2抑制(因JAK2信号传导关系到造血作用。此假设受不同剂量的所述式化

合物的PK得到的JAK1(IL-6)和JAK2(TPO)抑制数据(表7)支持。具体来说,600mg QD剂量显示与200mg BID和400mg BID剂量相似的平均IL-6抑制(61%相对于64%和69%),但与200mg BID和400mg BID剂量相比显示更低的谷底TPO抑制(4%相对于13%和16%)。600mg QD剂量的谷底IL-6抑制同样低于200mg BID和400mg BID剂量的谷底IL-6抑制,此表明来自QD剂量的影响可能降低。

[0337] 表7

给药方案	平均 IL-6 抑制	谷底 IL-6 抑制	平均 TPO 抑制	谷底 TPO 抑制
100 mg QD	30%	7%	7%	< 1%
200 mg QD	39%	11%	11%	< 1%
300 mg QD	47%	16%	18%	1%
600 mg QD	61%	31%	36%	4%
100 mg BID	44%	22%	11%	2%
200 mg BID	64%	52%	24%	13%
400 mg BID	69%	56%	33%	16%

[0339] 实施例5.在斑块状银屑病患者中的临床结果

[0340] 在大约48名受试者中进行双盲(发起人知情)、随机化、安慰剂对照的研究,对受试者治疗28天。资格要求包括:在筛选时患活动性斑块状银屑病至少6个月;斑块状银屑病的体表面积(BSA) $\geq 5\%$;银屑病面积和严重程度指数(PASI)评分 ≥ 5 ;静态医师全球评估(sPGA)评分 ≥ 3 ;对局部疗法具有不适反应;允许快速提高剂量的创新设计配以保守安全性评估。从100mg QD至200mg QD提高至200mg BID至600mg QD的四个交错的剂量组(每组为12名受试者)(9名接受活性物且3名接受PBO)。一旦第4组受试者(3名接受活性物且1名接受PBO的集合)完成28天施用而无3级或更高的AE,下一组的12名受试者开始用下一最高剂量治疗;在该组中之前4名受试者进行28天治疗的同时,对第1组补充随机化的60名患有中度至重度银屑病的受试者。存在五个治疗组:安慰剂、100mg QD、200mg QD、200mg BID和600mg QD。使用从最低剂量增加至最高的连续招募方法,各在前四名受试者以前一剂量完成28天后。28天的结果显示于表8中(PASI 50是银屑病面积和严重程度指数)。与用于银屑病治疗的处于研发中的其它JAK抑制剂相比,600mg QD剂量的这些PASI50评分(81.8%)是史无前例的。举例来说,5mg托法替尼(也称为达沙替尼(tasocitinib))在12周时显示更低的PASI 50评分(65.3%)(于2010年10月7日公布于<http://press.pfizer.com>)。在美国出于安全性原因,5mg托法替尼剂量是RA的经批准剂量水平。

[0341] 表8

	安慰剂	100 mg BID	200 mg QD	200 mg BID	600 mg QD
平均 sPGA 变 化%	-12.5%	-22.2%	-29.4%	-35.2%	-42.4%
[0342] sPGA% (清除或最小)	0	11.1%	22.2%	33.3%	45.5%
PASI 50%	8.3%	22.2%	66.7%	44.4%	81.8%

[0343] 实施例6. 在骨髓纤维变性患者中的开放标签II期研究

[0344] 在这项研究中,所招募的患者年龄 ≥ 18岁,经诊断患有原发性骨髓纤维变性(PMF)或真性红细胞增多症后MF或特发性血小板增多症后MF(JAK2V617F阳性或阴性突变状态),血小板计数 ≥ 50 × 10⁹个/L, 血红蛋白水平 ≥ 8.0g/dL(容许为实现这些水平而进行输血),按照DIPSS准则为中危1级或更高级别,且可触知脾脏或先前接受过脾切除术。对三个不同的剂量组进行了评估:(1)100mg SR3片剂BID(2)200mg(2 × 100mg SR3片剂)BID;和(3)600mg(6 × 100mg SR3片剂)QD。图5(a)-(b)显示关于与基线相比、在第12周按照改进的骨髓纤维变性症状评估表(MFSAF)v3.0电子日记、各自剂量组中总症状评分(TSS)减少 ≥ 50%的受试者的比例的中期结果(改进的MFSAF v3.0包含19个问题,在0分(无)至10分(可想象的最坏症状))的范围内评估MF相关症状。图5(a)绘示了剂量组(100mg BID、200mg BID和600mg QD)在第12周TSS减少 ≥ 50%的患者的百分比(在第12周就诊前中断的患者视为无反应者)。图5(b)绘示了剂量组(100mg BID、200mg BID和600mg QD)在第12周TSS自基线的百分比变化(仅包括具有基线和第12周数据的患者)。图6(a)绘示了剂量组(100mg BID、200mg BID和600mg QD)随时间的平均血红蛋白水平(g/dL)(所有患者的中期研究结果)。图6(b)绘示了48周时剂量组(100mg BID、200mg BID和600mg QD)随时间的平均血红蛋白水平(g/dL)。图6(c)绘示了与给予安慰剂或鲁索利替尼的个体(鲁索利替尼是按照Jakafi®的标签给药)相比48周时剂量组随时间的平均血红蛋白水平(g/dL)(按三个剂量组的平均值)。数据显示600mg QD剂量的血红蛋白水平增加。最后,下文表9显示各剂量组的中期血液学实验室结果(新的和恶化的)。表9a显示在长期暴露后各剂量组的血液学实验室结果(新的和恶化的)。

[0345] 表9

事件 n/N %	100 mg BID	200 mg BID	600 mg QD
暴露天数, 中值(范围)	102.5 (23.0, 376.0)	169.0 (22.0, 339.0)	16.0 (1.0, 196.0)
[0346] 贫血, 3级	3/9 (33.3)	12/42 (28.6)	2/29 (6.9)
血小板减少症			
3级	4/9 (44.4)	12/44 (27.3)	1/29 (3.4)
4级	0/9 (0)	2/45 (4.4)	0/29 (0)

[0347] 表9a

Nature 434:1144-1148;Staerk, J. 等人, JBC 280:41893-41899)。终点包括化合物对细胞存活、增殖和磷酸化JAK、STAT、Akt或Erk蛋白的影响。

[0355] 可评价本文某些化合物抑制T细胞增殖的活性。此类测定可视为第二细胞因子(即JAK)驱动的增殖测定,而且是免疫抑制或免疫活化抑制的一种简便测定。以下为可如何进行此类实验的简短概述。使用Ficoll Hypaque分离法从人全血样本制备周边血单核细胞(PBMC)且可通过淘析从PBMC获得T细胞(级分2000)。可在37°C下将刚分离的人T细胞以 2×10^6 个细胞/ml的密度保持在培养基(补充有10%胎牛血清、100U/ml青霉素、100 μ g/ml链霉素的RPMI 1640)中至多2天。对于IL-2刺激的细胞增殖分析,首先用最终浓度为10 μ g/ml的植物细胞凝集素(PHA)处理T细胞72h。以PBS洗涤一次后,以6000个细胞/孔涂铺于96孔板中,并用含不同浓度化合物的存有100U/ml人IL-2(ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel)的培养基处理。将板在37°C下培育72h并使用CellTiter-Glo发光试剂按照制造商所建议的方案(Promega; Madison, WI)评估增殖指数。

[0356] 实施例C:体内抗肿瘤功效

[0357] 可在免疫受损小鼠中在人肿瘤异体移植模型中评价本文化合物。例如,可使用INA-6浆细胞瘤细胞系的致瘤变体对SCID小鼠进行皮下接种(Burger, R. 等人, Hematol J. 2:42-53, 2001)。然后可将具有肿瘤的动物随机分成药物治疗组或媒介物治疗组,并可通过常见途径(包括口服、腹膜内或使用植入式泵连续输注)中的任一种来施用不同剂量的化合物。使用卡尺追踪随时间的肿瘤生长。此外,可在治疗开始后的任何时间收获肿瘤样本用于如上文所描述的分析(实施例B)以评价化合物对JAK活性和下游信号传导路径的影响。另外,可使用由其它已知激酶(例如Bcr-Abl)驱动的异体移植肿瘤模型(诸如K562肿瘤模型)来评估化合物的选择性。

[0358] 实施例D:鼠皮肤接触迟发型过敏反应测试

[0359] 还可在T细胞驱动的鼠迟发过敏测试模型中测试本文化合物(抑制JAK靶标)的功效。鼠皮肤接触迟发型过敏(DTH)反应被视为临床接触性皮炎和其它T淋巴细胞介导的皮肤免疫病症(诸如银屑病)的有效模型(Immunol Today. 1998年1月;19(1):37-44)。鼠DTH与银屑病共有多个特性,包括免疫浸润、伴随炎性细胞因子增加和角质细胞过度增殖。此外,在临床中有效治疗银屑病的许多种类的药剂也是小鼠DTH反应的有效抑制剂(Agents Actions. 1993年1月;38(1-2):116-21)。

[0360] 在第0天和第1天,向Balb/c小鼠的经剃毛腹部局部施用抗原2,4-二硝基-氟苯(DNFB)对其致敏。在第5天,使用工程师用测微计来测量耳朵厚度。记录此测量结果并用作基线。然后通过以0.2%的浓度局部施用总计20 μ L DNFB(10 μ L施于内耳廓且10 μ L施于外耳廓)对动物双耳进行攻毒。攻毒后24至72小时,再次测量耳朵。在整个致敏和攻毒阶段中(第-1天至第7天)或在攻毒阶段之前和整个攻毒阶段中(通常在第4天至第7天的下午)给予测试化合物治疗。全身或局部施用测试化合物(以不同浓度)的治疗(向耳朵局部施用治疗)。测试化合物的功效由与未治疗的情况相比耳朵肿胀的减轻指示。实现减轻20%或更多的化合物被视为有效的。在一些实验中,对小鼠进行攻毒而未致敏(阴性对照)。

[0361] 可通过免疫组织化学分析来证实测试化合物的抑制效果(抑制JAK-STAT路径的活化)。JAK-STAT路径的活化导致功能转录因子的形成和易位。此外,免疫细胞的流入和角质细胞的增殖增加还将提供在耳朵中的独特表达谱变化,可对所述表达谱变化进行研究和定

量。使用与磷酸化STAT3(克隆58E12,Cell Signaling Technologies)特异性相互作用的抗体对经福尔马林固定且经石蜡包埋的耳朵切片(在DTH模型中在攻毒阶段之后收获)进行免疫组织化学分析。在DTH模型中用测试化合物、媒介物或地塞米松(一种临床上有效的银屑病治疗剂)治疗小鼠耳朵或不进行任何治疗以便进行比较。测试化合物和地塞米松可定性地和定量地产生相似的转录变化,且测试化合物和地塞米松均可减少浸润细胞的数量。测试化合物的全身和局部施用均可产生抑制效果,即,减少浸润细胞的数量和抑制转录变化。

[0362] 实施例E:体内抗炎活性

[0363] 可在经设计以复制单一或复杂发炎反应的啮齿动物或非啮齿动物模型中评价本文化合物。例如,关节炎的啮齿动物模型可用于评价预防性或治疗性给药的化合物的治疗潜力。这些模型包括但不限于小鼠或大鼠胶原蛋白诱导的关节炎、大鼠佐剂诱导的关节炎和胶原蛋白抗体诱导的关节炎。还可使用自身免疫疾病(包括但不限于多发性硬化、I型糖尿病、葡萄膜视网膜炎、甲状腺炎、重症肌无力、免疫球蛋白肾病、心肌炎、气道敏感化(哮喘)、狼疮或结肠炎)来评价本文化合物的治疗潜力。这些模型是研究团体中公认的且为本领域技术人员所熟悉(Current Protocols in Immunology,第3卷,Coligan,J.E.等人,Wiley Press.;Methods in Molecular Biology:第225卷,Inflammation Protocols.,Winyard,P.G.和Willoughby,D.A.,Humana Press,2003.)。

[0364] 实施例F:用于治疗干眼、葡萄膜炎和结膜炎的动物模型

[0365] 可在一种或多种本领域技术人员已知的干眼临床前模型中评价各药剂,所述模型包括但不限于兔伴刀豆球蛋白A(ConA)泪腺模型、萘苄碱小鼠模型(皮下或经皮)、肉毒杆菌小鼠泪腺模型或导致眼部腺体功能障碍的多种自发性啮齿动物自身免疫模型中的任一种(例如NOD-SCID、MRL/lpr或NZB/NZW)(Barabino等人,Experimental Eye Research 2004,79,613-621和Schrader等人,Developmental Ophthalmology,Karger 2008,41,298-312,其各自以引用方式整体并入本文中)。这些模型中的终点可包括眼部腺体和眼睛(角膜等)的组织病理学,且可能包括测量泪液产生量的经典Schirmer测试或其改进版本(Barabino等人)。可通过经由多个施用途径(例如全身或局部)给药来评估活性,此可在可测量的疾病存在之前或之后开始。

[0366] 可在本领域技术人员已知的一种或多种葡萄膜炎临床前模型中评价各药剂。这些包括但不限于实验性自身免疫葡萄膜炎(EAU)和内毒素诱导的葡萄膜炎(EIU)的模型。EAU实验可在兔、大鼠或小鼠中进行且可包括被动或主动免疫。例如,可使用多种视网膜抗原中的任一种使动物对相关免疫原致敏,此后可用相同抗原对动物眼部进行攻毒。EIU模型是更急性的且涉及以亚致死剂量局部或全身施用脂多糖。EIU和EAU模型两者的终点可包括眼底检查、组织病理学等。这些模型由Smith等人综述(Immunology and Cell Biology 1998,76,497-512,其以引用方式整体并入本文中)。通过经由多个施用途径(例如全身或局部)给药来评估活性,此可在可测量的疾病存在之前或之后开始。上文所列示的一些模型还可开发巩膜炎/巩膜外层炎、脉络膜炎、睫状体炎或虹膜炎,且因此可用于研究化合物对于治疗性治疗这些疾病的潜在活性。

[0367] 还可在本领域技术人员已知的一种或多种结膜炎临床前模型中评价药剂。这些模型包括但不限于使用豚鼠、大鼠或小鼠的啮齿动物模型。豚鼠模型包括使用以抗原(诸如卵白蛋白或猪草)进行主动或被动免疫和/或免疫攻毒方案的那些(在Groneberg,D.A.等人,

Allergy 2003, 58, 1101-1113 中有所综述, 其以引用方式整体并入本文中)。大鼠和小鼠模型大体上为与豚鼠类似的设计(同样由 Groneberg 综述)。可通过经由多个施用途径(例如全身或局部)给药来评估活性, 此可在可测量的疾病存在之前或之后开始。此类研究的终点可包括例如眼部组织(诸如结膜)的组织学、免疫学、生物化学或分子测定。

[0368] 实施例G: 骨的体内保护

[0369] 可在本领域技术人员已知的骨量减少、骨质疏松症或骨质再吸收的各种临床前模型中评价化合物。例如, 切除卵巢的啮齿动物可用于评价化合物影响骨重塑和/或骨密度的标志和标记的能力(W. S. S. Jee 和 W. Yao, *J Musculoskel. Nueron. Interact.*, 2001, 1(3), 193-207, 其以引用方式整体并入本文中)。或者, 可在治疗剂(例如糖皮质激素)诱导的骨量减少模型中评价对照或经化合物治疗的啮齿动物的骨密度和骨结构(Yao 等人, *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(6), 3485-3497; 和同一刊物 58(11), 1674-1686, 这两者均以引用方式整体并入本文中)。另外, 在上文(实施例E)所述的和的关节炎的啮齿动物模型中, 化合物对骨质再吸收和密度的影响可能是可评估的。所有这些模型的终点可变化, 但通常包括骨重塑的组织学和放射评估以及免疫组织学和适当生物化学标记。

治疗A: IR 禁食

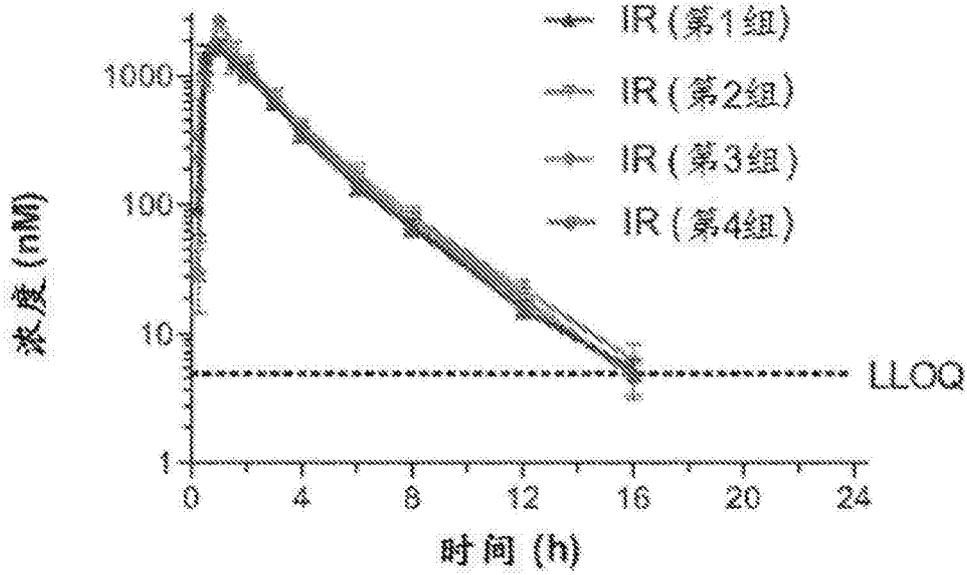


图1A

治疗B: SR 禁食

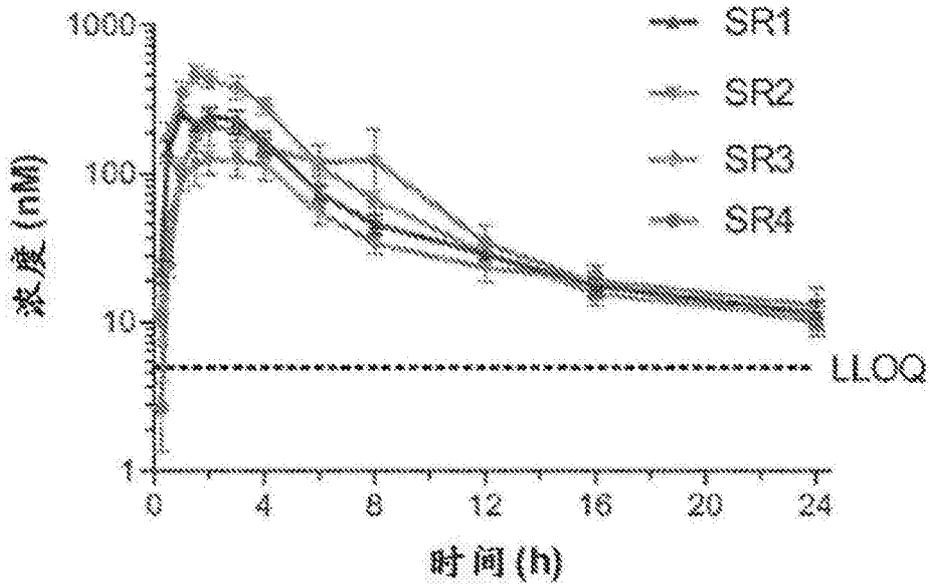


图1B

治疗 C: SR 进食

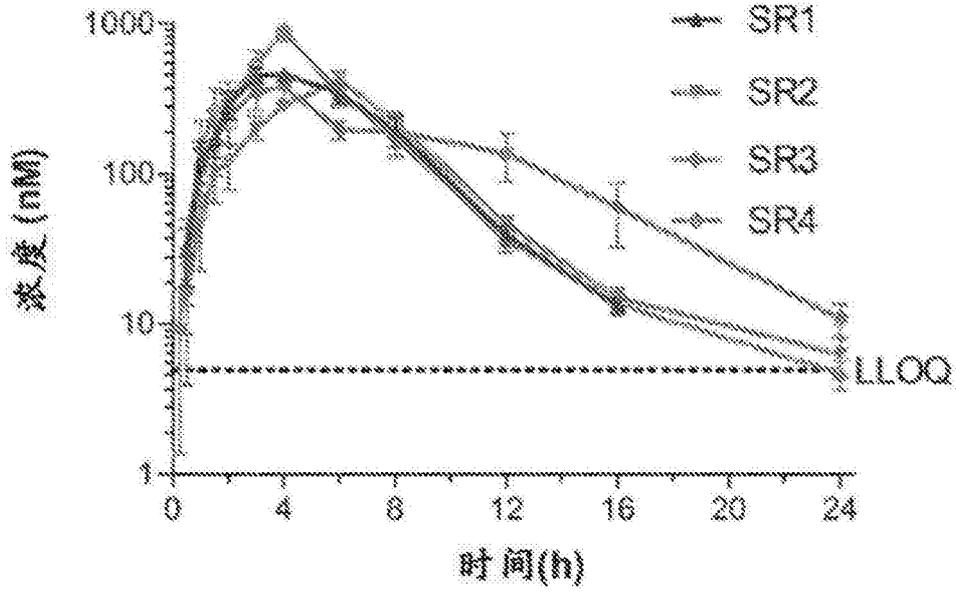


图1C

第3组: SR3 禁食相对于高脂肪餐

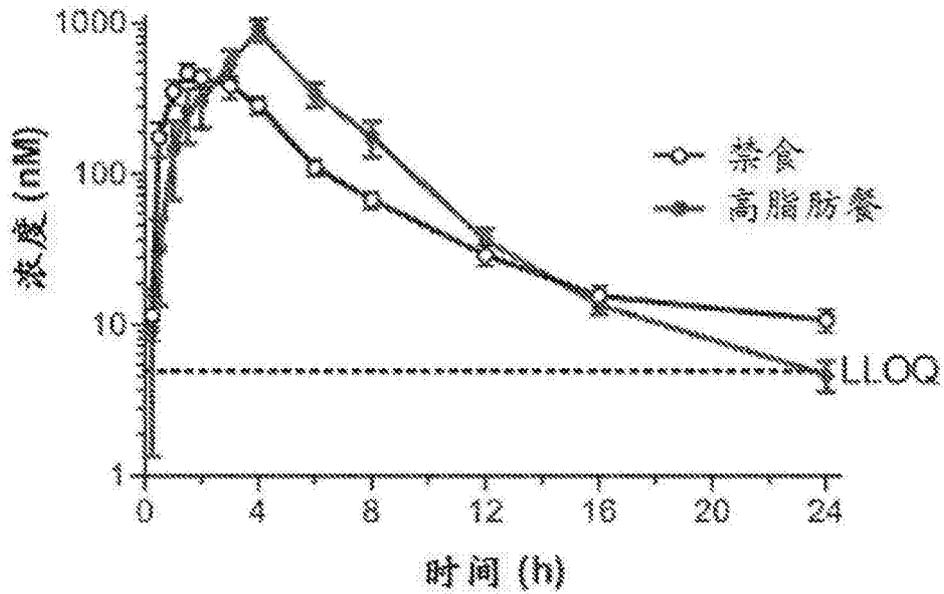


图2A

第5组: SR3禁食相对于中等脂肪餐

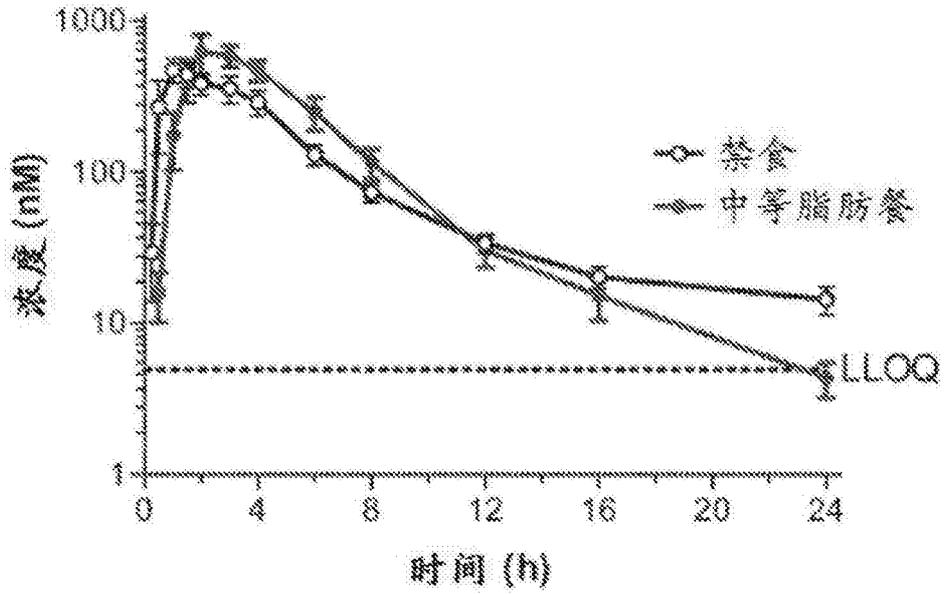


图2B

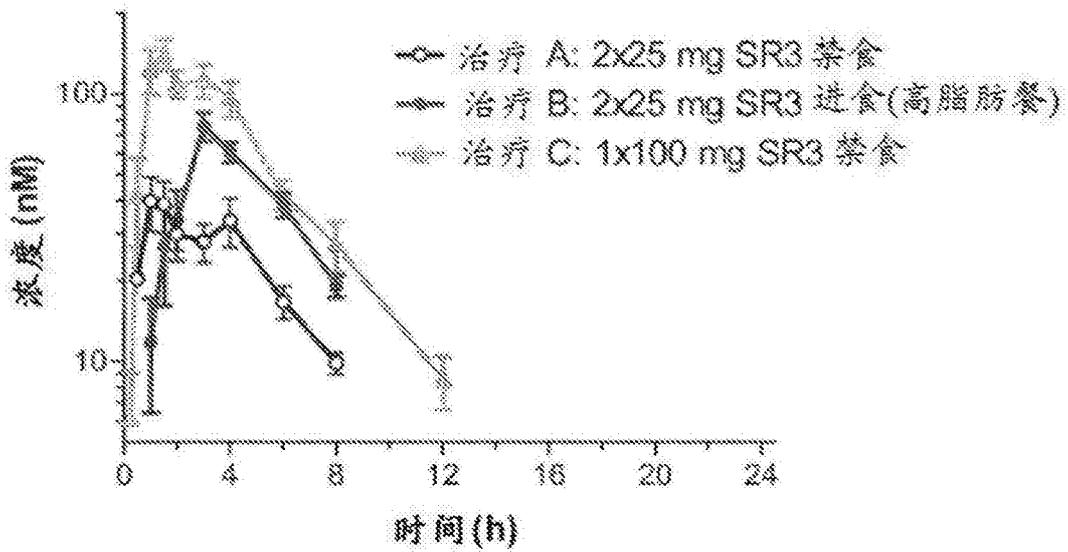


图3

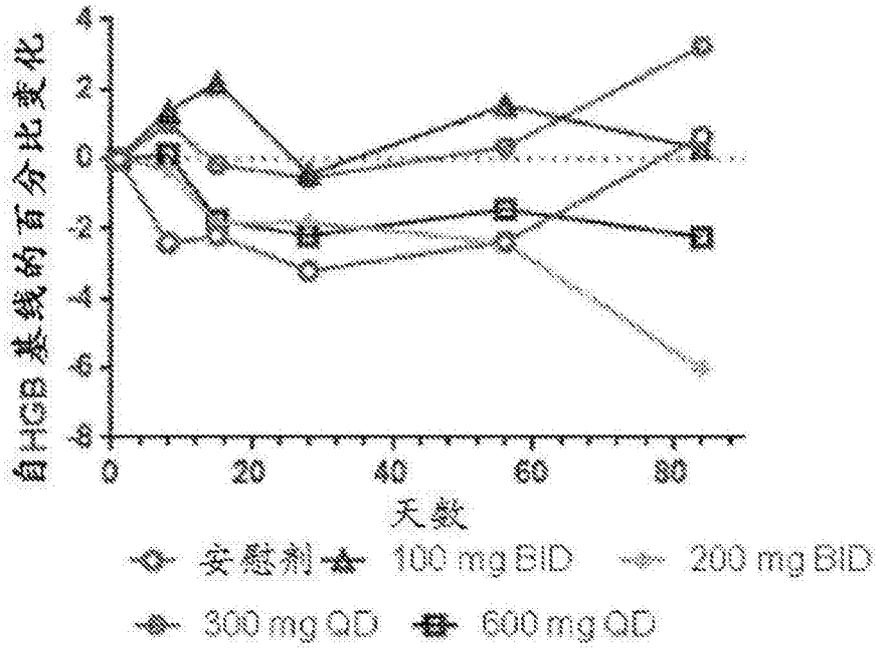


图4(a)

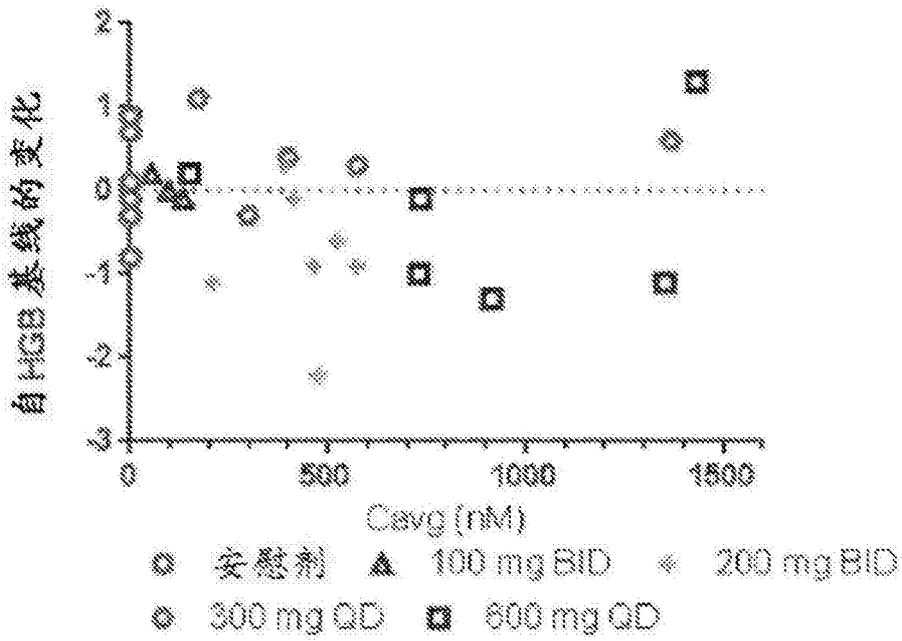


图4(b)

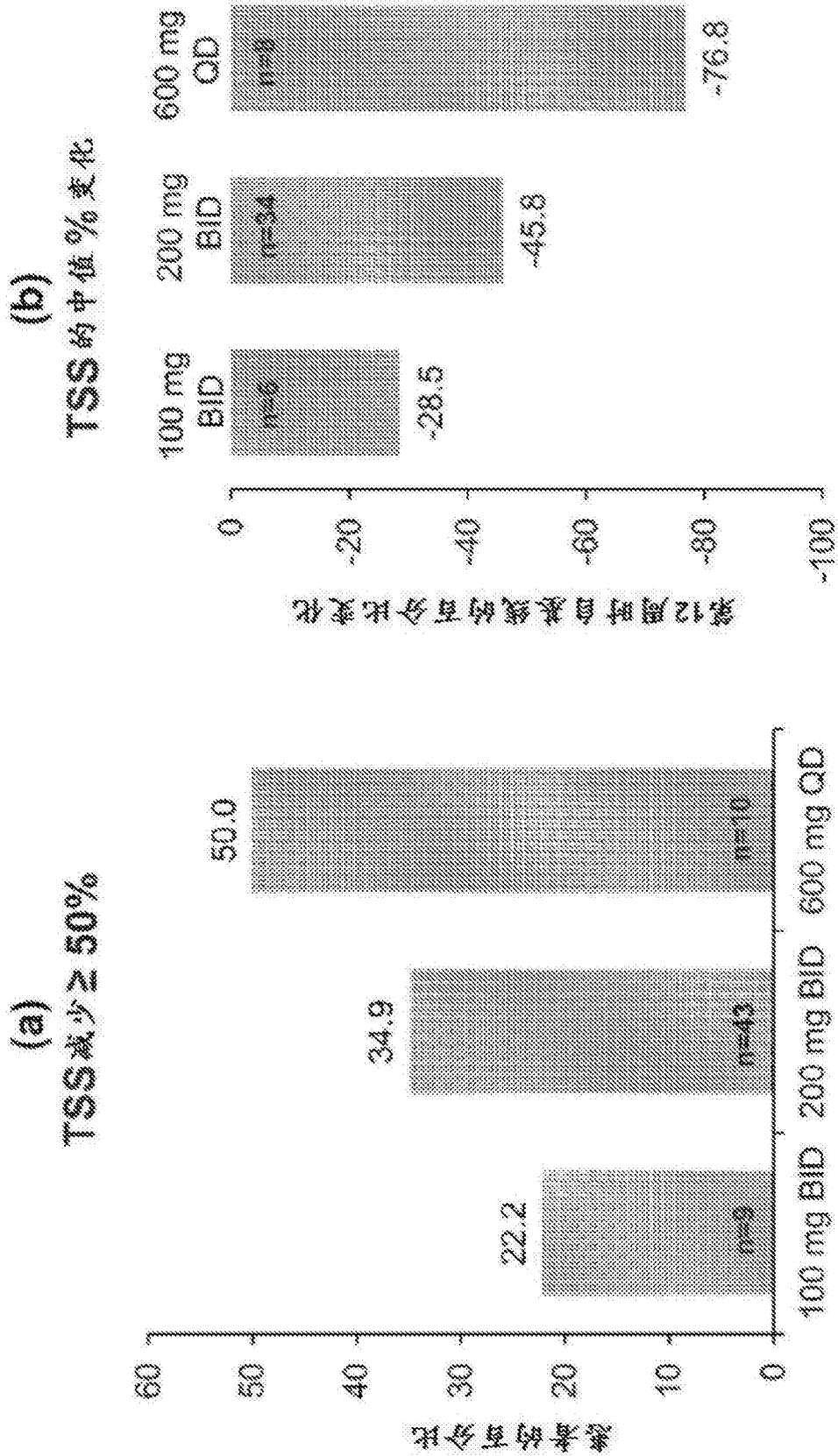


图5

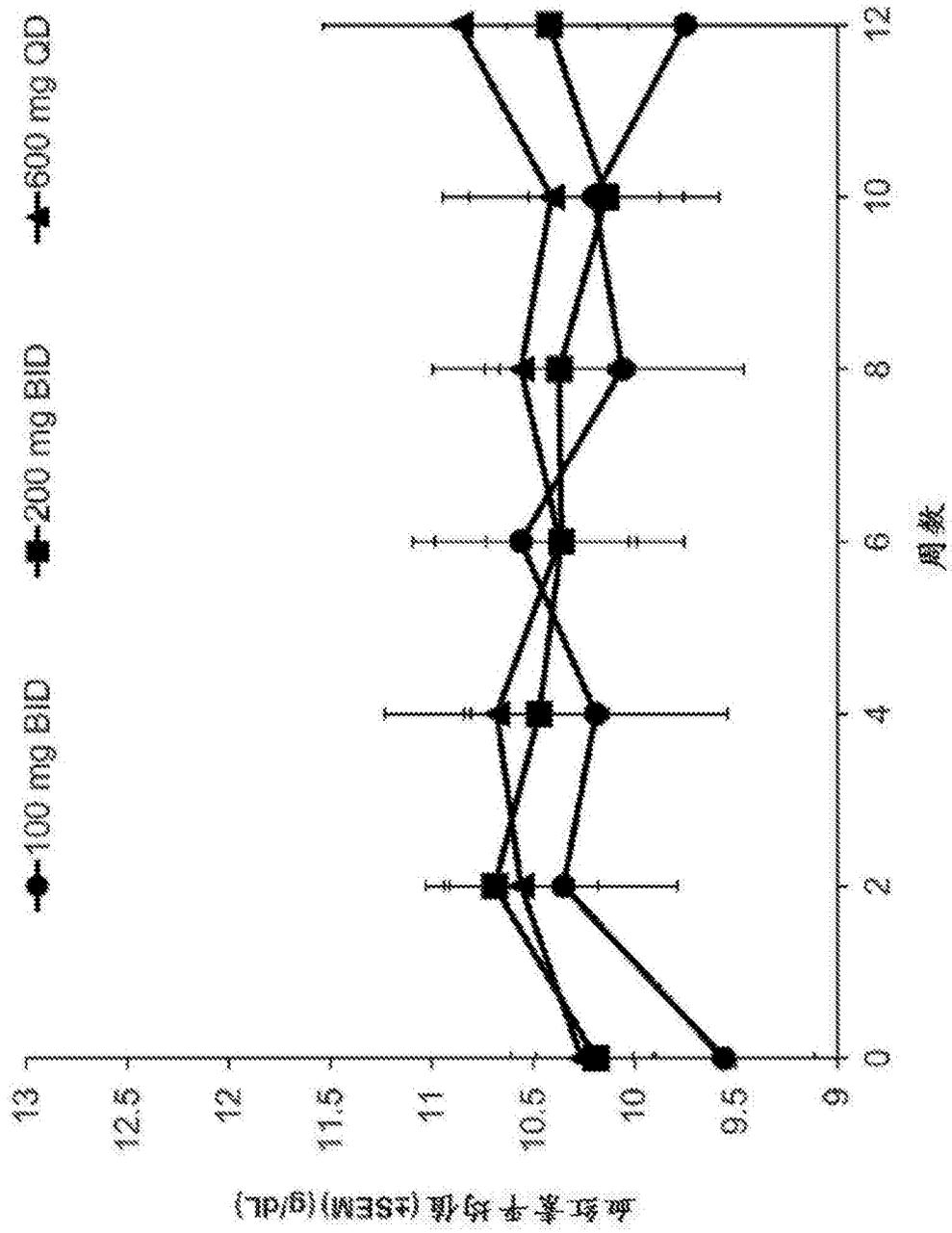


图6(a)

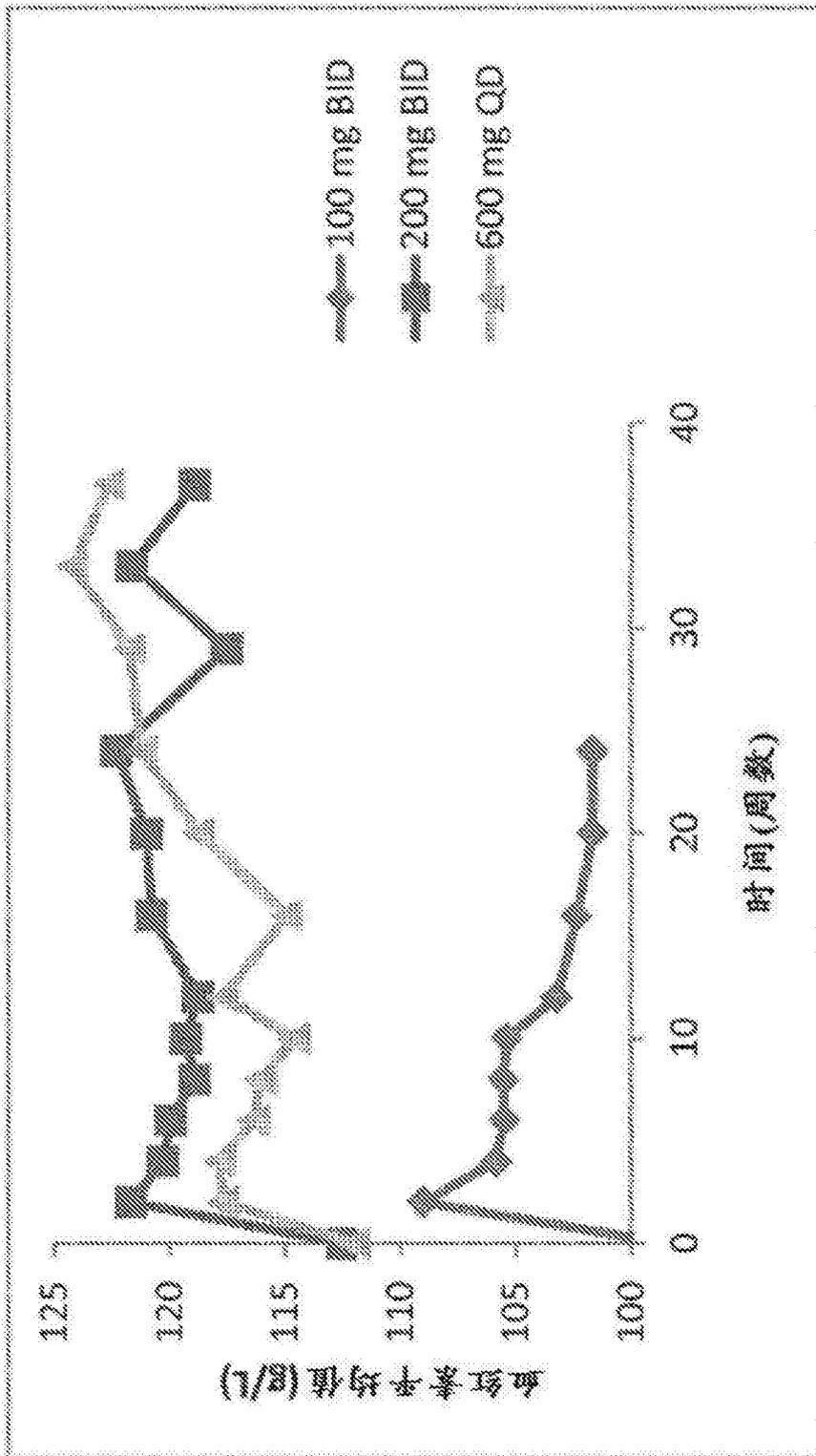


图6(b)

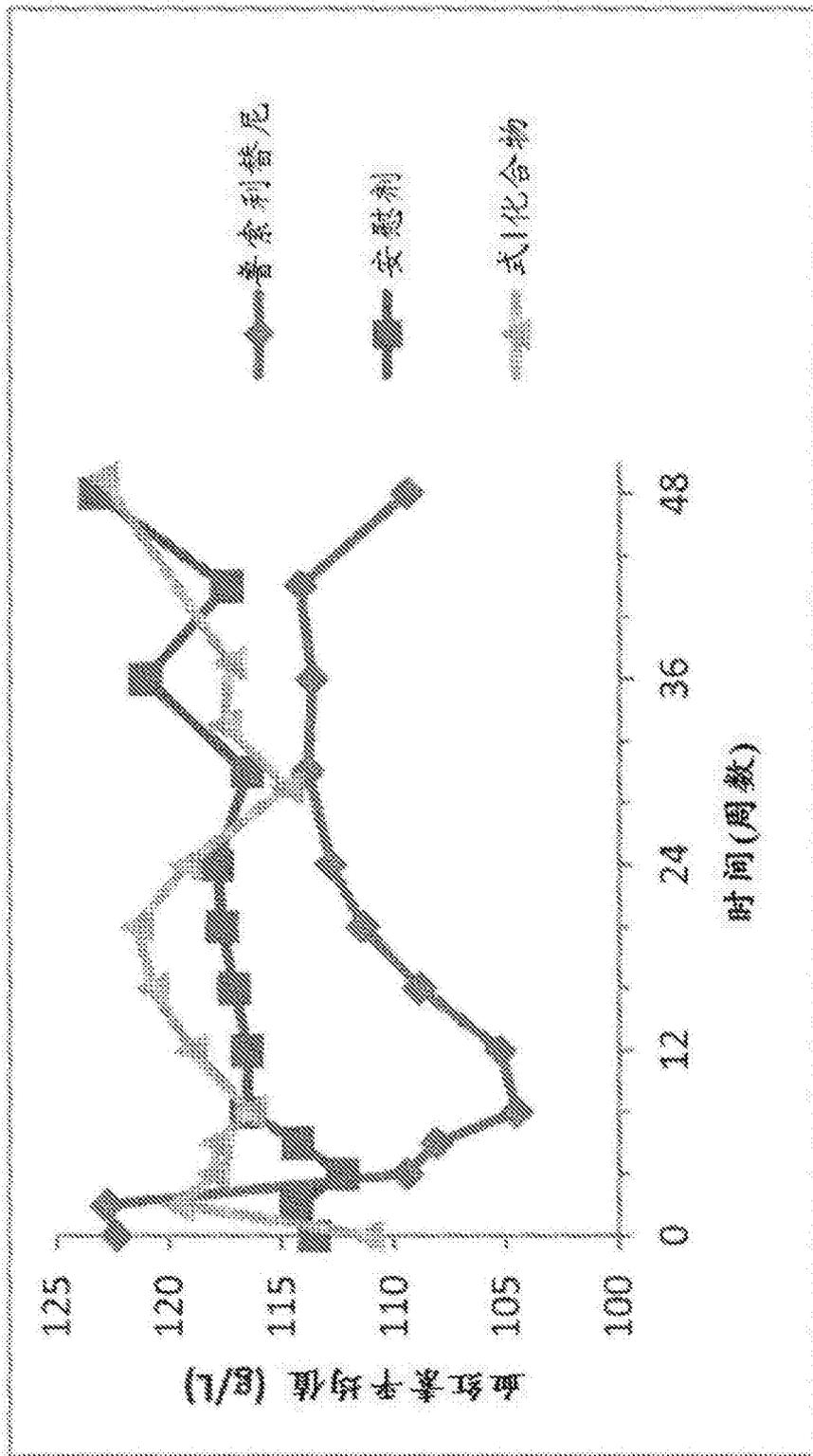


图6(c)